



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ ⑫ Offenlegungsschrift
⑯ ⑯ DE 196 43 037 A 1

⑯ Int. Cl. 6:
C 07 D 271/06
C 07 D 413/04
C 07 D 413/14
A 61 K 31/41

⑯ ⑯ Aktenzeichen: 196 43 037.2
⑯ ⑯ Anmeldetag: 18. 10. 96
⑯ ⑯ Offenlegungstag: 23. 4. 98

DE 196 43 037 A 1

⑯ ⑯ Anmelder:

Boehringer Ingelheim KG, 55218 Ingelheim, DE

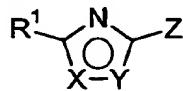
⑯ ⑯ Erfinder:

Brenner, Michael, Dipl.-Chem. Dr., 55411 Bingen, DE; Maier, Roland, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Wienrich, Marion, Dipl.-Biol. Dr., 64331 Weiterstadt, DE; Weiser, Thomas, Dipl.-Biol. Dr., 55268 Nieder-Olm, DE; Palluk, Rainer, Dipl.-Chem. Dr., 55411 Bingen, DE; Bechtel, Wolf-Dietrich, Dr., 55437 Appenheim, DE; Sagrada, Angelo, Dr., Milano, IT; Ensinger, Helmut, Dipl.-Chem. Dr., 55218 Ingelheim, DE; Pschorr, Uwe, Dr. Dr., 55126 Mainz, DE; Cesana, Raffaele, Dr., Milano, IT

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ ⑯ Neue Oxadiazole, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel

⑯ ⑯ Die Erfindung betrifft Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I)



(I)

wobei X, Y, Z und R¹ wie in der Beschreibung und in den Ansprüchen dargelegt definiert sind, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel.

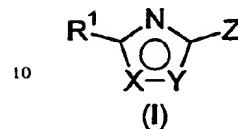
DE 196 43 037 A 1

DE 196 43 037 A 1

Beschreibung

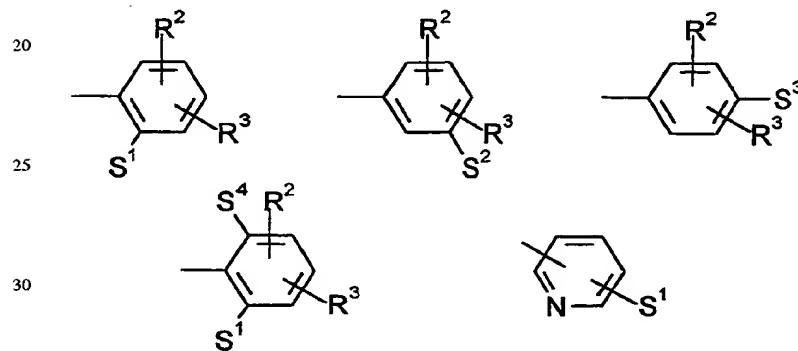
Die Erfindung betrifft neue Oxadiazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittcl.

5 Die neuen Oxadiazol-Derivate besitzen die Struktur der allgemeinen Formel (I)

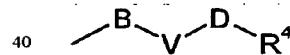


15 worin

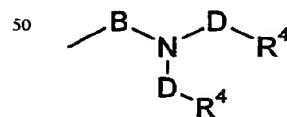
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,
Z ein Rest der Formel



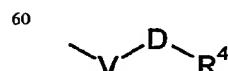
35 worin
S¹ ein Rest der Formel



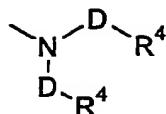
worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₁₀-Alkylen-,
C₂-C₁₀-Alkenylen- oder C₂-C₁₀-Alkinylen-Brücke repräsentieren, die durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷,
-CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶,
-NHCOOR⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen,
45 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann,
S¹ ein Rest der Formel



55 wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind
S¹ ein Rest der Formel



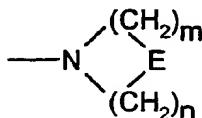
65 wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S¹ ein Rest der Formel



5

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,
S¹ ein Rest der Formel

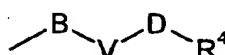
10



15

in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet (mit n, m = 1, 2 oder 3 und n+m>2), wobei der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, =O, -OR⁷, -OCOR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinyl-Reste;
S² ein Rest der Formel

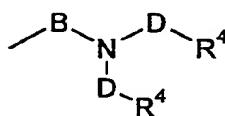
20



25

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S² ein Rest der Formel

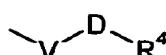
30



35

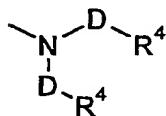
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind
S² ein Rest der Formel

40



45

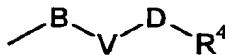
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S² ein Rest der Formel



50

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;
S³ ein Rest der Formel

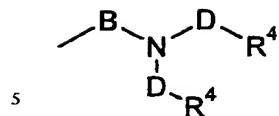
55



60

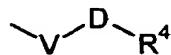
wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S³ ein Rest der Formel

65

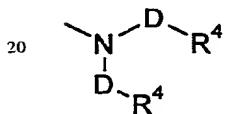


wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,
S³ ein Rest der Formel

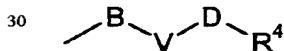
10



15 wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S³ ein Rest der Formel

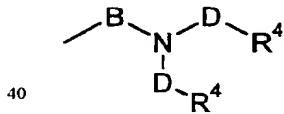


25 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;
S⁴ ein Rest der Formel



wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S⁴ ein Rest der Formel

35

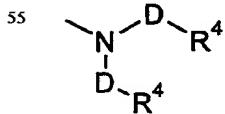


wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind

45 S⁴ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S⁴ ein Rest der Formel



60 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;

R¹ Wasserstoff, ein C₁–C₁₀-Alkyl-, C₂–C₁₀-Alkenyl- oder C₂–C₁₀-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch

-CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹,

-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷,

-SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

R¹ Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, -C₁–C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷,

DE 196 43 037 A 1

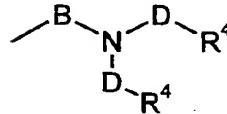
-COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NIICONR⁵R⁶, -NII-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃II, -SO₂NR⁵R⁶ oder durch einen Rest der Formel

5



wobei B, V oder D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
substituiert ist,
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

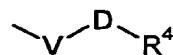
10



15

substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

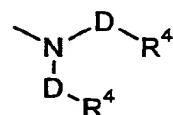
20



25

substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

30



35

substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

R¹ Phenyl-C₁-C₆-alkyl-, bevorzugt Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, Phenyl-C₂-C₆-alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkenenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere, bevorzugt einen der Reste, Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONISO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷, -COR⁸, -CII(OIDR⁸, -CII(OR⁷)₂, -CII=CII-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶,

40

R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkenenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere - bevorzugt einen - der Reste -CN, -CIIO, -COOR⁷, -CONISO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CII=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOO⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan, R¹ einen Rest der Formel M-, M-C₁-C₆-Alkyl-, M-COH-C₁-C₆-Alkyl-, M-COH-C₂-C₆-Alkenyl-, M-COH-C₂-C₆-Alkinyl-, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkyl, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkenyl, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkinyl, M-C₂-C₆-Alkenyl- oder M-C₂-C₆-Alkinyl-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Phenyl, substituiertes Benzyl, substituiertes Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,

45

R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOO⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

50

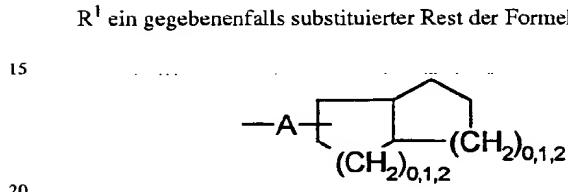
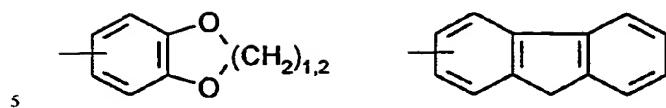
R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

55

R¹ ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel

60

65



30 wobei A eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenyen oder ein Alkinyen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist,
 R¹ ein [3,3,0]-Bicyclooctan, bevorzugt ein [3,3,0]-Bicyclooctan-2-yl;
 R² und R³ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Mercapto, NR⁵R⁶, Halogen, Nitro, CF₃, -OR⁷, -SR⁷,
 COOR⁷, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch -CN, -CHO,
 -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶,
 -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷,
 -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist oder
 R² und R³ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenyl-
 loxy,
 40 R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel



wobei G einen an kondensierten, einfach oder mehrfach – bevorzugt mehrfach – ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl substituiert ist;
 R⁴ Hydroxy, Halogen, Nitro, CF₃, CN, Mercapto, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, Aryl-C₂-C₆-alkylenyl oder Aryl-C₂-C₆-alkinyl, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷, -COR⁸,
 55 -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶,
 -NH-SO₂R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert ist,
 R⁴ Aryl-C₁-C₆-alkyloxy, bevorzugt Benzylloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂,
 -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂R⁷, -OR⁷,
 60 -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert ist,

R⁴ C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenylloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹,
 -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷,
 65 -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,
 R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocycus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH,

DE 196 43 037 A 1

-SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,
 R⁴ ein C₁-C₁₀-Alkyloxy-, C₂-C₁₀-Alkenyloxy- oder C₂-C₁₀-Alkinyloxy-Rest, der gegebenenfalls durch -CN, -ClO₄,
 -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶,
 -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷,
 -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,
 R⁴ C₃-C₈-Cycloalkyloxy, bevorzugt Cyclopentyloxy oder Cyclohexyloxy, welches gegebenenfalls durch =O, -OR⁷ oder
 OCOR⁷ substituiert ist,
 R⁴ ein Amin der Formel NR⁵R⁶;

R⁵ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, bevorzugt C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl-, bevorzugt
 C₂-C₆-Alkenyl, oder C₂-C₁₀-Alkinyl-, bevorzugt C₁-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, sub-
 stituierter Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein kön-
 nen, C₁ bis C₈ bevorzugt C₁ bis C₄-Alkoxy substituiert sein kann,
 R⁵ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷,
 wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert ist;

R⁶ Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder
 unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10, bevorzugt 1-4 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls
 durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich
 oder verschieden sein können, C₁ bis C₈, bevorzugt C₁ bis C₄-Alkoxy substituiert sein kann,
 R⁶ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷,
 wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert ist, oder

R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere
 Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder
 unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann oder einen der fol-
 genden Reste tragen kann

-(CH₂)_n-Phenyl, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_nNH-C₁-C₄-Alkyl, -(CH₂)_nN(C₁-C₈-Alkyl)₂, -(CH₂)_n-NHCOOR⁷ (n = 1, 2, 3,
 4), Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,

-SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₂R⁷, =O oder ein Ke-
 tal - bevorzugt -O-CH₂-CH₂-O-;

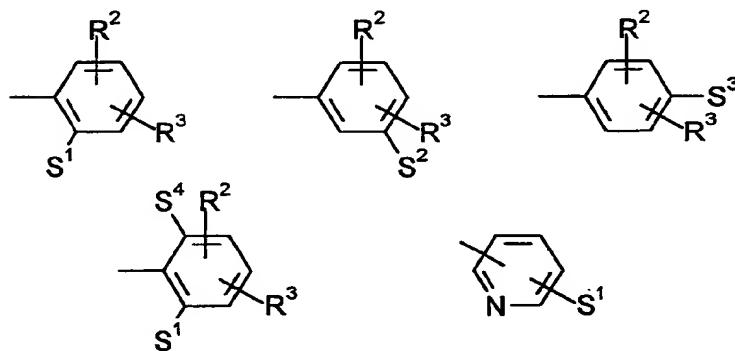
R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein-
 oder mehrfach substituiert ist durch OH, Chlor, Brom oder OCH₃;

R⁸ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₆-Cycloalkyl;

R⁹ -COOR⁷, -CH₂OR⁷, -CONR⁵R⁶, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie ge-
 gebenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) worin
 X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,
 Z ein Rest der Formel

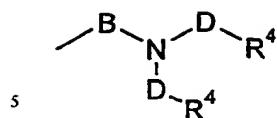


worin
 S¹ ein Rest der Formel



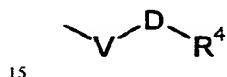
worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₄-Alkenyl-,
 C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Brücke repräsentieren, die durch -OR⁷, -NR⁵R⁶ oder Halogen, bevorzugt
 Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

S¹ ein Rest der Formel

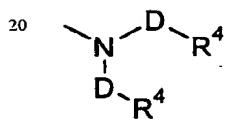


wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind

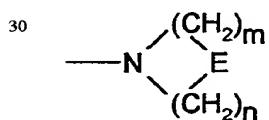
10 S¹ ein Rest der Formel



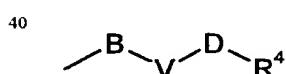
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S¹ ein Rest der Formel



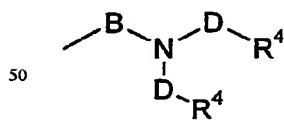
25 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,
S¹ ein Rest der Formel



35 in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ darstellt (mit n, m = 1, 2 oder 3 und n+m>2) und der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, =O, -OR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-Reste;
S² ein Rest der Formel



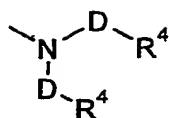
45 wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S² ein Rest der Formel



55 wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind
S² ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S² ein Rest der Formel



5

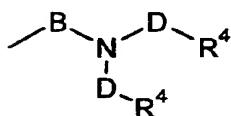
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 S^3 ein Rest der Formel

10



15

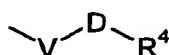
wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^3 ein Rest der Formel



20

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind
 S^3 ein Rest der Formel

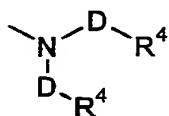
25



30

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^3 ein Rest der Formel

35



40

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 S^4 ein Rest der Formel

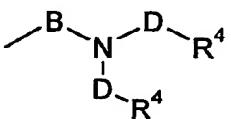
45



50

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^4 ein Rest der Formel

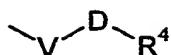
55



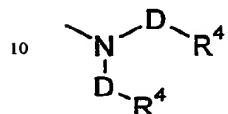
60

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind,
 S^4 ein Rest der Formel

65



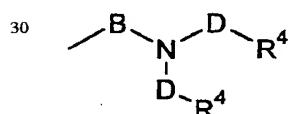
5 wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^4 ein Rest der Formel



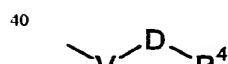
15 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder ver-
 schieden sind;
 R^1 Wasserstoff, ein C_1 - C_4 -Alkyl-, bevorzugt Methyl-, C_2 - C_4 -Alkenyl- oder C_2 - C_4 -Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls
 durch $-OR^7$, $-NR^5R^6$, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, $-COOR^7$ substituiert ist,
 R^1 Phenyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor
 20 oder Brom, $-C_1$ - C_4 -Alkyl, $-CF_3$, $-CR^7=NOR^7$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$, $-OR^7$ oder durch einen Rest der Formel



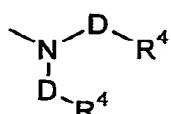
25 wobei B, V und D die oben angegebene Bedeutung aufweisen substituiert ist,
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel



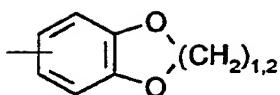
35 substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Re-
 ste R^4 gleich oder verschieden sind,
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 45 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel



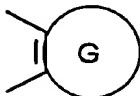
50 substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4
 gleich oder verschieden sind,
 R^1 Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl-, bevorzugt Benzyl, Phenyl- C_2 - C_4 -alkenyl- oder Phenyl- C_2 - C_4 -alkinyl-, wobei der Phenylring
 gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, $-C_1$ - C_4 -Alkyl,
 $-CF_3$, $-CR^7=NOR^7$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$ oder $-OR^7$,
 R^1 einen Rest der Formel M-, $M-C_1$ - C_4 -Alkyl-, $M-C_2$ - C_4 -Alkenyl- oder $M-C_2$ - C_4 -Alkinyl-, wobei M ein C- oder
 55 N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauer-
 stoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Benzyl, C_1 - C_4 -Alkyl, bevor-
 zugt Methyl, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, $-OR^7$, $-NR^5R^6$, oder $=O$ substituiert sein kann,
 R^1C_3 - C_7 -Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl oder Cyclopentyl, das gegebenenfalls durch $=O$ oder $-OR^7$ substituiert ist,
 wobei der Cycloalkyl-Rest gegebenenfalls über eine C_1 - C_4 -Alkyl-Brücke verknüpft sein kann,
 60 R^1 ein gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter Norbornan-, Norbornen-, ein C_3 - C_6 -Dicy-
 cloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopromylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,
 R^1 ein gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, OII oder Methoxy substituierter Rest der Formel



5

R^2 und R^3 die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Hydroxy, Amino, bevorzugt NR^5R^6 , Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C_1-C_4 -Alkyloxy, bevorzugt Methoxy, C_1-C_4 -Alkyl, R^2 und R^3 zusammen einen Rest der allgemeinen Formel

10



15

wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach – bevorzugt mehrfach – ungesättigten 5 oder 6-gliedrigen Ring darstellt, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann;

R^4 OR⁷, CN oder NR^3R^6 ;

R^5 Wasserstoff, C_3-C_6 -Cycloalkyl, ein C_1-C_4 -Alkyl-, C_2-C_4 -Alkenyl- oder C_2-C_4 -Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder - NR^7R^7 , wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann

20

R^5 Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder - NR^7R^7 , wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert ist;

R^6 Wasserstoff, C_3-C_6 -Cycloalkyl, ein C_1-C_4 -Alkyl-, C_2-C_4 -Alkenyl- oder C_2-C_4 -Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder - NR^7R^7 , wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

25

R^6 Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder - NR^7R^7 , wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert ist, oder

R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heteroclylus durch Benzyl oder durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann;

30

R^7 Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkenyl, C_2-C_4 -Alkynyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Methoxy oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom;

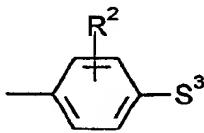
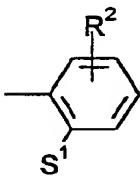
35

R^8 C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkenyl, C_2-C_4 -Alkynyl, Phenyl, Benzyl oder C_3-C_6 -Cycloalkyl;

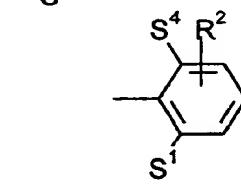
R^9 -COOR⁷, -CH₂OR⁷, -CONR⁵R⁶, Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl oder Phenyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) worin X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind, Z ein Rest der Formel

40



45



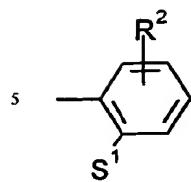
50

55

bevorzugt

60

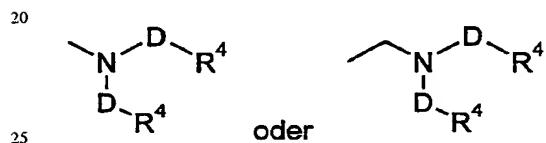
65



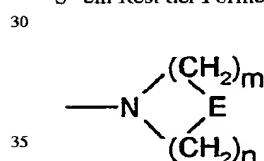
10 worin
S¹ ein Rest der Formel



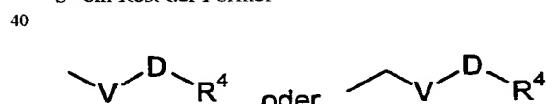
mit der Maßgabe, daß V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ ist und D eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke repräsentiert,
S¹ ein Rest der Formel



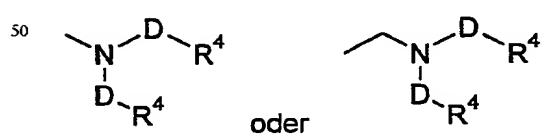
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder ver-
schieden sind,
S¹ ein Rest der Formel



in dem E Sauerstoff oder NR⁷ darstellt (mit n,m=1 oder 2 und n+m>2);
S² ein Rest der Formel



45 wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S² ein Rest der Formel

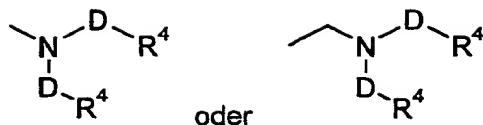


wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder ver-
schieden sind;
S³ ein Rest der Formel



65 wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S³ ein Rest der Formel

DE 196 43 037 A 1



5

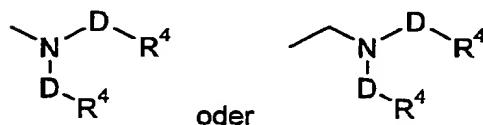
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;
S⁴ ein Rest der Formel

10



15

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S⁴ ein Rest der Formel

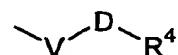


20

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;

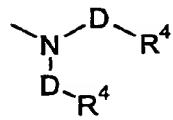
R¹ Methyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor oder Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

30



35

substituiert ist, mit der Maßgabe, daß V Sauerstoff oder NR⁷ ist und D eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke repräsentiert,
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



40

substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind

R¹ ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Benzyl, Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder Hydroxy substituiert sein kann,

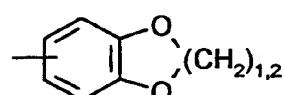
50

R¹ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch =O oder -OR⁷ substituiert sind,

R¹ Norbornan, Norbornen, Dicyclopromethyl, Adamantan oder Noradamantan, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind,

R¹ ein Rest der Formel

55



60

R¹ -CII=CII-Phenyl, wobei der Phenylring durch Methoxy oder Hydroxy substituiert sein kann;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

R⁴ CN oder NR⁵R⁶;

65

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl; oder

R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatomeinen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus ein oder mehrfach durch Methyl substi-

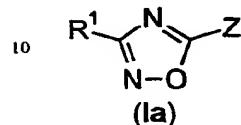
DE 196 43 037 A 1

tuiert sein kann;

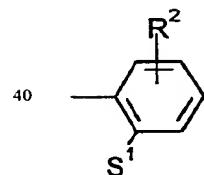
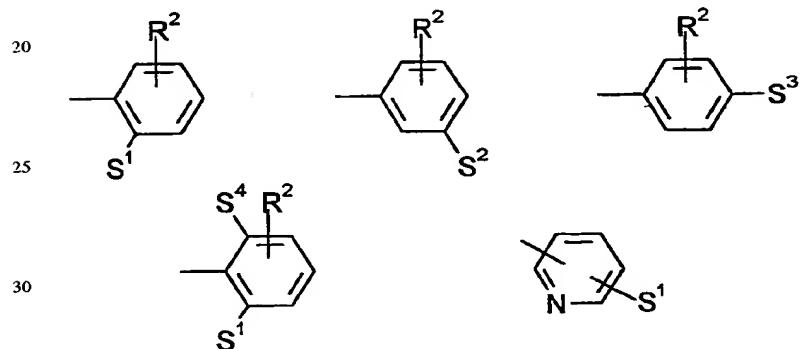
R⁷ Wasserstoff, C₁–C₄-Alkyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Fluor, Chlor, Brom oder OCH₃, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedeutlichen Säureadditionssalze.

5 Säureadditionssalze.

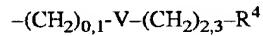
Von besonderem Interesse sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



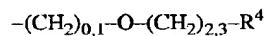
15 worin
Z ein Rest der Formel



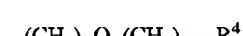
45 worin
S¹ ein Rest der Formel



50 wobei V entweder Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ repräsentiert,
S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;
S² ein Rest der Formel



55 S³ ein Rest der Formel



60 S³ ein Rest der Formel



65 S⁴ ein Rest der Formel

65 (CH₂)_{0,1} O (CH₂)_{2,3} R⁴

R¹ Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder

DE 196 43 037 A 1

mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

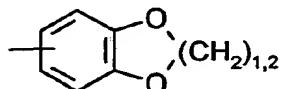
-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

5

substituiert ist,

R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,
R¹ ein Rest der Formel

10



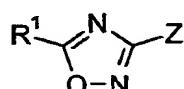
15

R¹ Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,
R¹-CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;
R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;
R⁴ CN oder NR⁵R⁶,
R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;
R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

20

Von besonderem Interesse sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

25



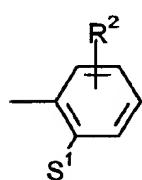
30

(Ib)

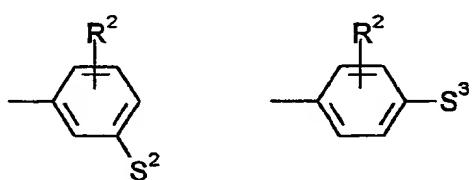
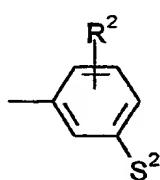
35

worin
Z ein Rest der Formel

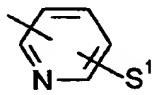
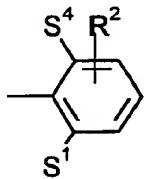
40



45

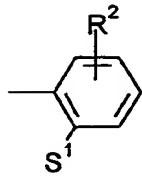


50



55

bevorzugt



60

worin

65

5 S^1 ein Rest der Formel
 $-(CH_2)_{0,1}-V-(CH_2)_{2,3}-R^4$
 wobei V entweder Sauerstoff, Schwefel oder NR^7 repräsentiert,
 S^1 Pipcrazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

10 S^2 ein Rest der Formel
 $(CH_2)_{0,1} O (CH_2)_{2,3} R^4$
 S^3 ein Rest der Formel
 $-(CH_2)-O-(CH_2)_{2,3}-R^4$
 S^3 ein Rest der Formel
 $-O-(CH_2)_2-R^4$
 S^4 ein Rest der Formel
 $-(CH_2)_{0,1}-O-(CH_2)_{2,3}-R^4$
 R^1 Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-CF_3$, $-CMe=NOH$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$ oder $-OR^7$ substituiert sein kann,
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel

15 $-O-(CH_2)_{2,3}-R^4$

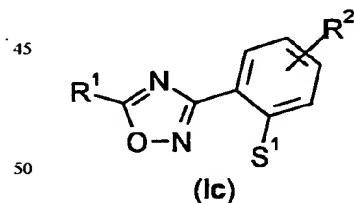
20 substituiert ist,
 R^1 Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,
 R^1 Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,
 R^1 ein Rest der Formel

25

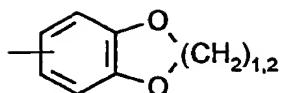
30 R^1 $-CH=CH$ -Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;
 R^2 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_4 -Alkyloxy, C_1-C_4 -Alkyl oder Hydroxy;
 R^4 CN oder NR^5R^6 ,
 R^4 N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

35 R^5 Wasserstoff, C_1-C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
 R^6 Wasserstoff, C_1-C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
 R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH_3 , bedeuten,
 gegebenenfalls in Form ihrcr Racemate, ihrcr Enantiomere, in Form ihrcr Diastereomere und ihrcr Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

40 Von großem Interesse sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)

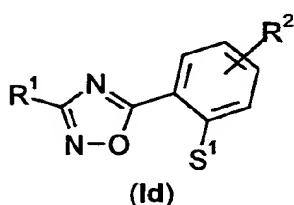


worin
 S^1 ein Rest der Formel
 $-(CH_2)_{0,1}-V-(CH_2)_{2,3}-R^4$
 wobei V entweder Sauerstoff, Schwefel oder NR^7 repräsentiert,
 S^1 Pipcrazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;
 R^1 Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, $-C_1-C_4$ -Alkyl, $-CF_3$, $-CMe=NOH$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$ oder $-OR^7$ substituiert sein kann,
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel
 $-O-(CH_2)_{2,3}-R^4$
 substituiert ist,
 R^1 Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,
 R^1 Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,
 R^1 ein Rest der Formel



5

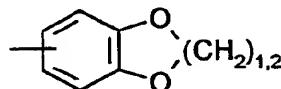
R^1 -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;
 R^2 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_1 - C_4 -Alkyloxy, C_1 - C_4 -Alkyl oder Hydroxy;
 R^4 CN oder NR^5R^6 ,
 R^4 N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl; 10
 R^5 Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
 R^6 Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
 R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH_3 , bedeuten, 15
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
Besondere Bedeutung haben ferner die Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)



20

25

worin
 S^1 ein Rest der Formel
 $(CH_2)_{0,1} V (CH_2)_{2,3} R^4$ 30
wobei V entweder Sauerstoff, Schwefel oder NR^7 repräsentiert,
 S^1 Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;
 R^1 Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, $-C_1$ - C_4 -Alkyl, $-CF_3$, $-CMe=NOH$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$ oder $-OR^7$ substituiert sein 35
kann,
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel
 $-O-(CH_2)_{2,3}-R^4$
substituiert ist,
 R^1 Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können, 40
 R^1 Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,
 R^1 ein Rest der Formel



45

R^1 -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann; 50
 R^2 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_1 - C_4 -Alkyloxy, C_1 - C_4 -Alkyl oder Hydroxy;
 R^4 CN oder NR^5R^6 ,
 R^4 N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;
 R^5 Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
 R^6 Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Benzyl oder Phenyl; 55
 R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH_3 , bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind, beispielsweise Alkylenbrücken) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1-4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Butyl oder auch tert.-Butyl werden auch die Abkürzungen Me, Et, Bu oder tBu verwendet.

Substituierte Alkylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C_1 - C_6 -Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, $=O$, $-CIO$, $-COOII$, $-COO-C_1-C_6$ -Alkyl, $-S-C_1-C_6$ -Alkyl. 65

DE 196 43 037 A 1

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 2 bis 3 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (sowohl k_{in}c unbeständigen Enamine oder Enolther gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Substituierte Alkenylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Alkinylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkinylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Ilexinyl.

Substituierte Alkinylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Cycloalkylreste mit 3 – 6 Kohlenstoffatomen werden beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, die auch durch verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, und/oder Halogen oder wie zuvor definiert substituiert sein können. Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyloxy, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, CF₃, Cyano, Nitro, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl. Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

Als Beispiele für N-verknüpfte cyclische Reste der allgemeinen Formel NR⁵R⁶ seien genannt: Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(n-Propyl)-piperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, bevorzugt Morpholin, N-Benzylpiperazin, Piperazin, und Piperidin, wobei die genannten Heterocyclen durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein können.

Als C-verknüpfte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, werden beispielsweise Furan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, 2-Hydroxymethylfuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Thiophen, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Pyrazolidin genannt, wobei der Heterocyclus wie in den Definitionen angegeben, substituiert sein kann.

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

Die vorliegende Erfindung beschreibt Verbindungen, die überraschenderweise eine hohe Affinität zu folgenden Rezeptortypen aufweisen: AMPA-Rezeptor, "Na⁺ Kanal sitc 2" Bindungsstelle, Histamin H1 Rezeptor, 5-Hydroxytryptamin 1A Rezeptor, 5-Hydroxytryptamin 2A Rezeptor, Sigma Rezeptor. Die neuroprotektive Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde ebenfalls an einem Tiermodell bestätigt. Aufgrund dieser Befunde können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können unter Anwendung bekannter Verfahren wie folgt dargestellt werden.

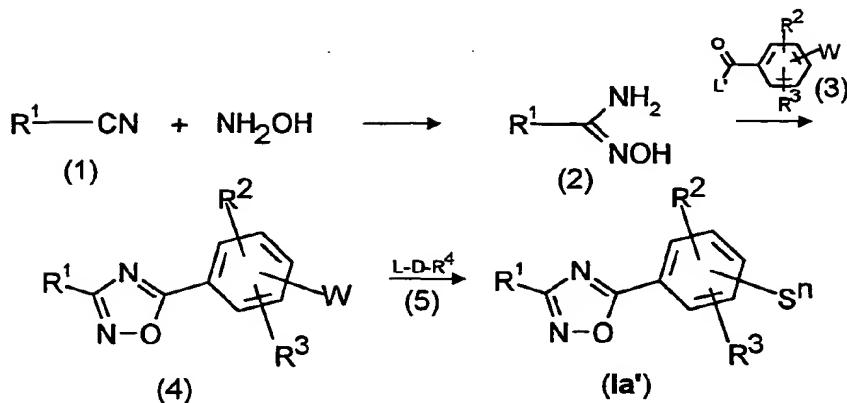
In einer ersten Stufe wird ein Nitril der allgemeinen Formel (1) in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren (L.F. Tietze, T. Eicher, "Reaktionen und Synthesen im Organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium", 2. Auflage, 1991, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, S. 340) mit Hydroxylamin zu einem Amidoxim der allgemeinen Formel (2) umgesetzt (Schema 1). Unter basischen Reaktionsbedingungen führt die Umsetzung dieses Amidoxins (2) mit durch nukleophile Gruppen substituierten Benzoesäurederivaten der allgemeinen Formel (3) zu Oxadiazolen der allgemeinen Formel (4). Benzoesäurederivate (3), die funktionalisierte Seitenketten tragen, sind unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen einsetzbar.

Als Base kommen Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols in Betracht. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium. Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-butanolat und Kalium-methanolat sind als Base besonders bevorzugt. Weiterhin kommen erfindungsgemäß als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride in Betracht.

60

65

Schema 1



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

mit

L' = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Alkyloxy;

L = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl;

W = OH, SH, NH₂ = VH gemäß der zuvor genannten Definitionen oderW = -B-OH, -B-SH, B-NH₂ = B-VH gemäß der zuvor genannten Definitionen;Sⁿ = S¹, S², S³ oder S⁴ gemäß der zuvor genannten Definitionen;

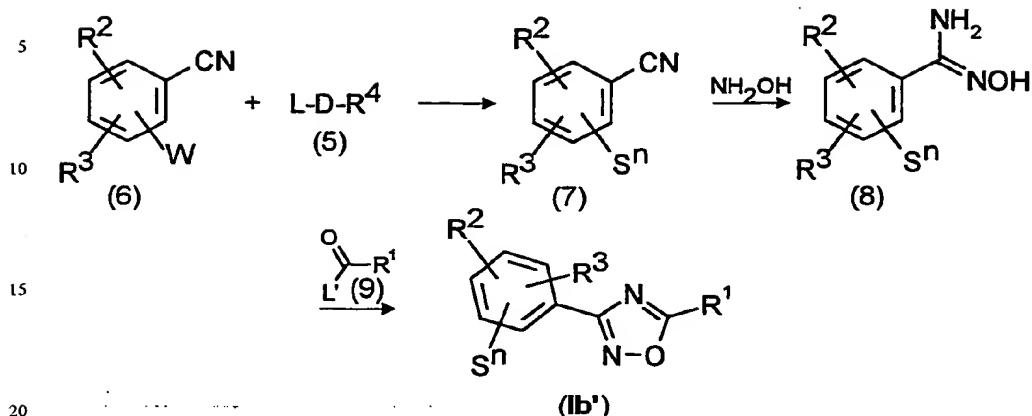
Die Modifikation der Seitenkette unter Bildung der Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel (Ia') erfolgt gemäß Schema 1 durch abschließende Reaktion von (4) mit Elektrophilen der allgemeinen Formel (5). Hierzu werden die Oxadiazole (4) nach Zusatz einer Base in einem inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur mit dem Elektrophilen (5) versetzt und nach bis zu einer Stunde, bevorzugt nach 15 bis 30 Minuten über einen Zeitraum von 4 bis 12 Stunden, bevorzugt 6 bis 8 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt. Erfahrungsgemäß kommen als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride in Betracht. Die Hydride des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums sind bevorzugt. Geeignete inerte Lösungsmittel sind Dimethylformamid, Methylenechlorid sowie cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan. Ferner können als Base Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanol, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols zum Einsatz kommen. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium. Natriummethanolat, Natriummethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-butanolat und Kaliummethanolat.

Erfahrungsgemäß können ebenfalls Alkali- oder Erdalkalihydride des Lithiums, Natriums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums, bevorzugt jedoch Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid und Calciumhydroxid in alkoholischer oder wässriger Lösung verwendet werden.

Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ia), die an Stelle des in (Ia') dargestellten Phenylrings einen heteroaromatischen Ring tragen sind in analoger Art und Weise darstellbar.

Die Reaktion von aromatischen Nitrilen der allgemeinen Formel (6) mit Elektrophilen der allgemeinen Formel (5) führt gemäß Schema 2 zu den durch die Seitenkette Sⁿ (n = 1, 2, 3, 4) substituierten aromatischen Cyaniden der allgemeinen Formel (7). Hierzu werden die Nitrile (6) nach Zusatz einer Base in einem inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, bevorzugt auf 40 bis 80°C deprotoniert und anschließend mit den Elektrophilen (5) versetzt. Die erhaltene Lösung wird über einen Zeitraum von 0,25 bis 2 Stunden auf 40 bis 80°C erwärmt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird nach Waschen und Trocknen ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Stufe eingesetzt. Erfahrungsgemäß sind als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride, bevorzugt Hydride des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums und Calciums einsetzbar. Geeignete inerte Lösungsmittel sind Dimethylformamid, Methylenechlorid sowie cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan.

Schema 2



mit

L' = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Alkyloxy;

25 L = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl;

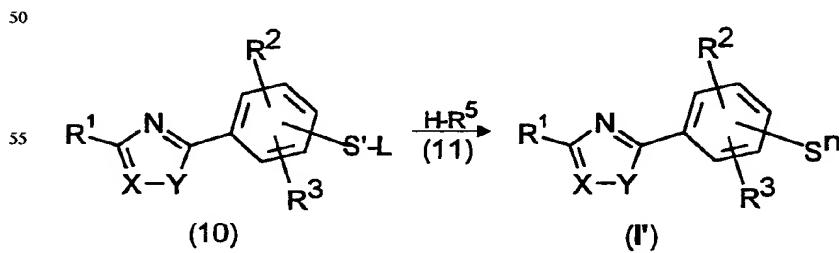
W = OH, SH, NH₂ = VH gemäß der zuvor genannten Definitionen oderW = -B-OII, -B-SII, -B-NII₂ = B-VII gemäß der zuvor genannten Definitionen;Sⁿ = S¹, S², S³ oder S⁴ gemäß der zuvor genannten Definitionen.

30 Diese Nitrile lassen sich in bekannter Weise (L.F. Tietze, T. Eicher, "Reaktionen und Synthesen im Organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 1991, S. 340) in die aromatischen Amidoxime der allgemeinen Formel (8) überführen. Im basischen Milieu liefern diese Amidoxime unter Reaktion mit den Carbonsäurederivaten (9) die Oxadiazole der Formel (Ib'). Hierzu werden die Amidoxime (8) mit den Carbonsäurederivaten (9) in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt ein Alkohol, besonders bevorzugt Ethanol, gelöst und unter Einwirkung einer Base erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt. Als Basen kommen Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanol, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols in Betracht. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-butanolat und Kaliumethanolat sind als Base besonders bevorzugt.

35 Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ib), die an Stelle des in (Ib') dargestellten Phenylrings einen heteroaromatischen Ring tragen sind in analoger Art und Weise darstellbar. In der Seitenkette weiter funktionalisierte Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ib) sind unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen zugänglich.

40 Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel (10), die am aromatischen Ring eine durch eine Abgangsgruppe substituierte Seitenkette tragen lassen sich erfindungsgemäß durch Umsetzung mit den Nukleophilen der allgemeinen Formel (11) in Verbindungen der allgemeinen Formel (I') überführen (Schema 3).

Schema 3



mit

L = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl;

55 S' = -B-V-D, -V-D wobei B, V und D die in den Definitionen angegebene Bedeutung haben;

Sⁿ = S¹, S², S³ oder S⁴ mit der zuvor genannten Bedeutung.

60 Hierzu werden die Verbindungen (10) in einem inerten Lösungsmittel gelöst und nach Zusatz der Nukleophile (11) über einen Zeitraum von 0,5 bis 2 Stunden, bevorzugt 1 bis 1,5 Stunden, auf 50 bis 120°C erwärmt. Nach Abkühlen auf

DE 196 43 037 A 1

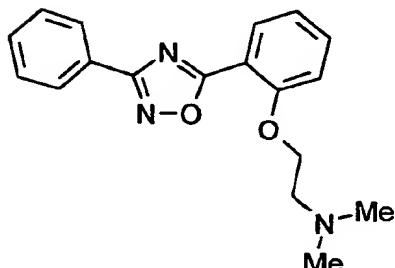
Raumtemperatur wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt. Geeignete inerte Lösemittel sind Dimethylformamid, Methylchlorid sowie cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan.

Oxadiazole der allgemeinen Formel (I), die an Stelle des in (I') dargestellten Phenylrings einen heteroaromatischen Ring tragen sind in analoger Art und Weise darstellbar. Die Synthese von in den Seitenketten weiter funktionalisierten Oxadiazolen der allgemeinen Formel (I) ist unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen durchführbar.

Die vorliegende Erfindung soll anhand der folgenden beispielhaften Synthesevorschriften näher erläutert werden.

Beispiel 1

5 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



a) Darstellung des Benzoësäureamidoxims

14 g Hydroxylamin Hydrochlorid werden in 50 ml Wasser gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit 16,8 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 10,3 g Benzoësäurenitril in 100 ml Ethanol gegeben und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum verdampft und der Rückstand 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand (13,4 g = 98,5% der Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

b) Darstellung des 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazols

6,8 g Benzoësäureamidoxim und 15,2 g Salicylsäuremethylester werden in 150 ml wasserfreiem Ethanol gelöst, mit 2,3 g Natrium versetzt und 3 mal 25 Minuten (mit jeweils 5 Minuten Unterbrechung) bei 400 W in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum auf ca. 1/3 des Volumens eingecngt und der Rückstand mit Wasser versetzt. Unter Kühlung wird mit 2N Salzsäure auf pH 8–9 eingestellt, der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Zum restlosen Entfernen des Wassers wird in Dichlormethan gelöst, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Ausbeute: 12,9 g (92% d. Th. bez. auf Benzoësäureamidoxim). Smp.: 156–158°C.

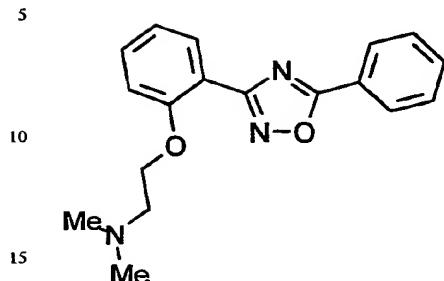
c) Darstellung des 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazols

2,38 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 100 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 0,3 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 15 Minuten bei 25–30°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 60 ml wasserfreies Dioxan, versetzt mit 2,88 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 0,6 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 15 Minuten bei 25–30°C gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt, man läßt über Nacht stehen und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Wasser und 20 ml 1N Natronlauge versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70 : 30, versetzt mit 2,5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit ethrischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 2,2 g (64% d. Th.). Smp.: 186–187°C.

DE 196 43 037 A 1

Beispiel 2

3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol



a) Darstellung des 2-(N,N-Dimethylamino)ethoxy-benzoësäurenitrils

20 23,8 g 2-Hydroxybenzoësäurenitril werden mit 6,0 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl in 200 ml Dioxan 30 Minuten bei 60°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 100 ml wasserfreies Dioxan, versetzt mit 28,8 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 6,0 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 30 Minuten bei 60°C gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 4 mal 8 Minuten bei 400 W in der Mikrowelle erhitzt und anschließend das Lösemittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser und 1N Natronlauge versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft. Ausbeute: 19,6 g (52% d. Th.).

25

b) Darstellung des 2-(N,N-Dimethylamino)ethoxy-benzosäurcimidoxims

30 14 g Hydroxylamin Hydrochlorid werden in 100 ml Wasser gelöst und unter Rühren portionsweise mit 16,8 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 19,0 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethoxy-benzoësäurenitril in 150 ml Ethanol gegeben und 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum verdampft und der Rückstand 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand (16 g = 72% d. Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

35

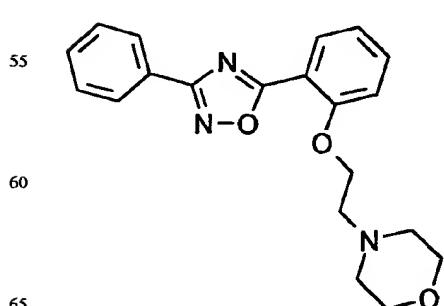
c) Darstellung des 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,2,4-oxadiazols

40 4,46 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethoxy-benzoësäureamidoxim und 5,44 g Benzoësäuremethylester werden in 150 ml absolutem Ethanol gelöst, mit 2,3 g Natrium versetzt und 2 mal 11 Minuten (mit 5 Minuten Unterbrechung) bei 300 W in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70 : 30, versetzt mit 2,5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 2,5 g (36 d. Th.). Smp.: 174–175°C.

45

Beispiel 3

5-{2-[2-(Morpholino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



2,38 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 100 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 0,3 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 15 Minuten bei 25–30°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 75 ml absolutes

DE 196 43 037 A 1

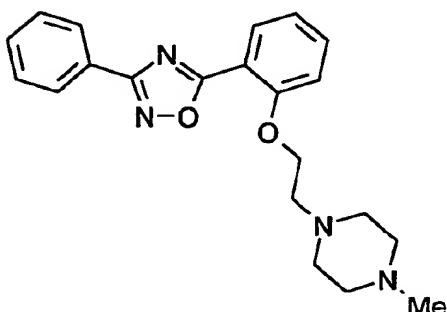
Dioxan, versetzt mit 3,72 g 2-(Morpholino)ethylchlorid Hydrochlorid und 0,6 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 15 Minuten bei 25–30°C gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 6 Stunden bei 100°C erhitzt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und 20 ml 1N Natronlauge versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70 : 30, versetzt mit 1,5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 1,9 g (49% d. Th.). Smp.: 194–195°C.

5

Beispiel 4

10

5-[2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



15

20

25

a) Darstellung von 5-[2-(2-Bromethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

30

1,85 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 80 ml Methylethylketon gelöst, mit 5 ml 1,2-Dibromethan, 6 g Kaliumcarbonat und mit 0,1 g Kaliumiodid versetzt. Die Mischung erhitzt man 12 Stunden unter Rückfluß und filtriert nach dem Abkühlen den Niederschlag ab. Die organische Phase wird im Vakuum eingeengt und an Kieselgel zunächst mit Toluol, dann mit Dichlormethan als Eluent chromatographiert. Ausbeute: 2,3 g (86% d. Th.).

35

b) Darstellung von 5-[2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

40

1,72 g 5-[2-(2-Bromethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 50 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 2 g N-Methylpiperazin versetzt. Die Lösung wird eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (90/10) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 1,7 g (78% d. Th.). Smp.: 251–253°C.

35

Beispiel 5

45

5-Phenyl-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol

50

55

60

a) Darstellung von 1-(2-Cyanophenyl)piperazin

analog: G. E. Martin, R. J. Elgin, J. R. Mathiasen, C. B. Davis, J. M. Kesslick, J. Med. Chem. 32 (1989) 1052–1056.

65

b) Darstellung von 1-(2-Cyanophenyl)-4-methylpiperazin

7,48 g 1-(2-Cyanophenyl)-piperazin werden mit 30 ml Formaldehyd und 30 ml Ameisensäure 1 Stunde unter Rückfluß

DE 196 43 037 A 1

erhitzt. Die Lösemittel werden im Vakuum verdampft und der Rückstand in Ether aufgenommen und mit Wasser versetzt. Mit 20%iger Natronlauge wird alkalisch gestellt, mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Zur Reinigung wird an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70 : 30, versetzt mit 1% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert.

5 Ausbeute: 6,7 g (83% d. Th.).

- c) Die Darstellung der Amidoxime erfolgt gemäß der für Beispiel 2b beschriebenen Vorgehensweise.
- d) Die Darstellung der 1,2,4-Oxadiazole erfolgt gemäß der für Beispiel 2c beschriebenen Vorgehensweise.

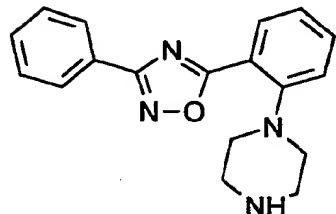
10

Beispiel 6

3-Phenyl-5-[2-(piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol

15

20



25

- a) Darstellung von 2-(Piperazin-1-yl)-benzoësäuremethylester

analog: G. S. Poindexter, M. A. Bruck, K. L. LeBoulu, I. Monkovic, Tetrahedron Lett. 35(1994) 7331–7334.

30

- b) Darstellung von 5-[2-(Piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

1,36 g Benzoësäureamidoxim und 2,34 g 2-(Piperazin-1-yl)-benzoësäureethylester Maleinat werden mit 0,92 g Natrium in 100 ml wasserfreiem Ethanol versetzt und 6 mal 30 Minuten (mit jeweils 5 Minuten Unterbrechung) bei 350 W in der Mikrowelle erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösemittel im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Dichlormethan gegen Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70 : 30, versetzt mit 5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Ausbeute: 90 mg (3% d. Th.). Smp.: 254–255°C.

40

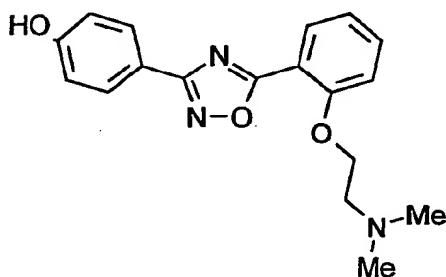
Beispiel 7

5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-(4-hydroxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol

45

50

55



- a) Darstellung von 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoësäuremethylester

60 15,2 g Salicylsäuremethylester werden in 200 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und mit 4,4 g 60%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 200 ml absolutes Acetonitril, versetzt mit 17,4 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 5,2 g 60%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 1 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Methanol (1 : 1) chromatographiert. Man erhält so 14,6 g eines gelben Öls (65% d. Th.).

DE 196 43 037 A 1

b) Darstellung von 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoësäure

4,4 g 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoësäuremethylester werden mit 30 ml 5N Salzsäure 15 Minuten bei 300 W in der Mikrowelle erhitzt. Es wird mit Essigester extrahiert, die Wasserphase eingengt und aus Acetonitril/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 4,2 g (86% d. Th.).

5

c) Darstellung von 5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-(4-hydroxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol

2,45 g 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoësäure werden mit 1,91 g N-Ethyl-N-dimethylaminopropylcarbodiimid Hydrochlorid und katalyt. Mengen Hydroxybenzotriazol in 50 ml DMF gelöst. Nach 15 Minuten gibt man 1,52 g 4-Hydroxybenzoësäureamidoxim hinzu und erhitzt die Mischung 15 Minuten bei 700 W in der Mikrowelle. Es wird eingengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Ethanol filtriert und wie oben beschrieben in das Salz überführt. Ausbeute: 1,1 g (29% d. Th.). Smp.: 170°C Zers.

10

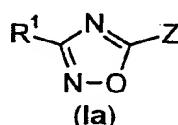
In Analogie zu den oben beschriebenen Verfahren wurden die folgenden Verbindungen dargestellt:

15

Tabelle 1

Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ia)

20



25

Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
8			220-221 ^a	5-[3-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
9			157-158 ^a	5-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
10			164-165 ^a	5-[2-(2-N-Pyrrolidino-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
11			194-195 ^a	5-[2-(2-N-Piperidino-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
12			141-142 ^a	5-[2-(2-N-Ethyl-N-phenyl-amino-ethyl-oxy)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
13			104-105	5-[2-Cyanomethoxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
14			205 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-3-(4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
15			211 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-3-(4-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
16			194 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol

30

35

40

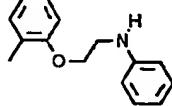
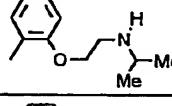
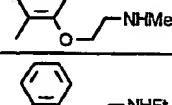
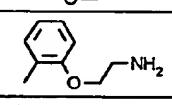
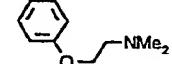
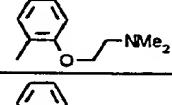
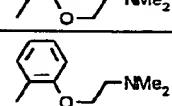
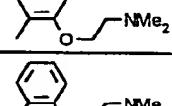
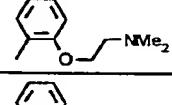
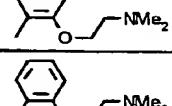
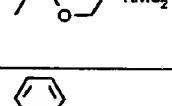
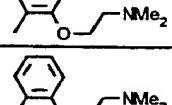
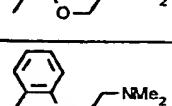
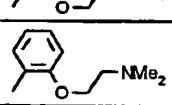
45

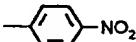
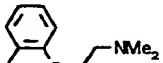
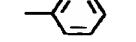
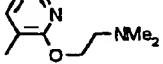
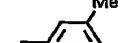
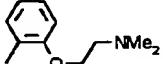
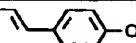
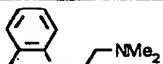
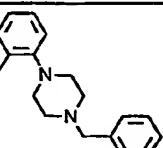
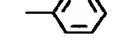
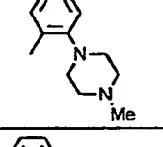
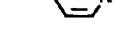
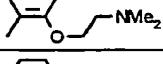
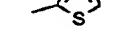
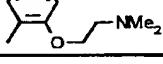
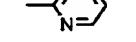
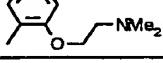
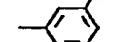
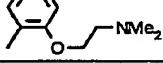
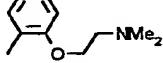
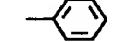
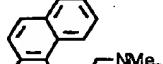
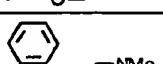
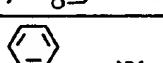
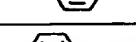
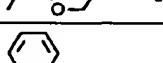
50

55

60

65

5	17			167-168 ^a	5-[2-(2-N-Phenyl-amino-ethyl-oxy)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
10	18			185-186 ^a	5-[2-(2-N-Isopropyl-amino-ethyl-oxy)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
15	19			205-206 ^a	5-[2-(2-N-Methyl-amino-ethyl-oxy)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
20	20			161-162 ^a	5-[2-(2-N-Ethyl-amino-ethyl-oxy)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
25	21			212-214 ^a	5-[2-(2-Amino-ethyloxy)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
30	22			219-220 ^a	5-[4-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
35	23			233 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
40	24			167-168 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
45	25			185 ^a	5-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2,4-dichlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
50	26	Me		94 ^b (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol
55	27			120-122 ^a	5-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-[4-(4-hydroxyphenyloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol
60	28			150-153 ^a	5-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-benzyl-1,2,4-oxadiazol
	29		167 ^a	5-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-[2-(2-(N,N-diethylamino)-ethyloxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol	
	30			196-197 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
	31			199 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol

32			250 ^a (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-nitro-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
33			273-274 ^a	5-[3-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)pyridyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
34			166-167 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
35			102 ^a (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-t-(4-hydroxy-phenyl)-vinyl)-1,2,4-oxadiazol
36			212-214 ^a	5-[2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
37			218-220 ^a	5-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
38			220 ^a (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol
39			186 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-thienyl)-1,2,4-oxadiazol
40			185 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol
41			185 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
42			216-220 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-fluor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
43			235-236 ^a	5-[1-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)naphth-2-yl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
44			245 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-amino-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
45			192-194 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-brom-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
46			225-230 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-N,N-dimethyl-amino-phenyl)-1,2,4-oxadiazol

5

10

15

20

25

30

35

40

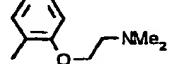
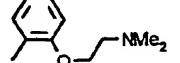
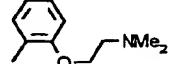
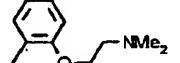
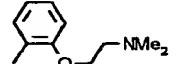
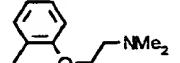
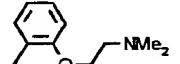
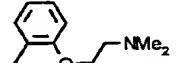
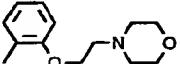
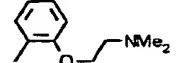
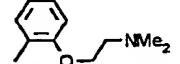
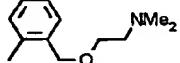
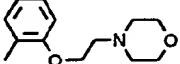
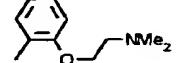
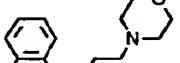
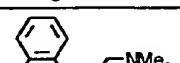
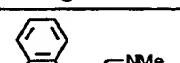
45

50

55

60

65

47			197-199 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
48			148 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
49			157-158 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-isopropylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
50			188-189 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol
51			186-189 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-thienyl)-1,2,4-oxadiazol
52			154-155 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol
53			210-213 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
54			176-178 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-furyl)-1,2,4-oxadiazol
55			189-191 ^a	5-[2-(2-N-Morpholino-ethoxy)phenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
56			152 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
57			169-171 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-(1,5-dimethylpyrrolidin-2-yl))-1,2,4-oxadiazol
58			107 ^a (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxyethyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
59			197-199 ^a	5-[2-(2-N-Morpholino-ethoxy)phenyl]-3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
60			190-193 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-ethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
61			199-214 ^a	5-[2-[3-N-Morpholino-propyl]oxyphenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
62			175-178 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
63			208-212 ^a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol

64			170-175a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-ethyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
65			177-178a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)4-methyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
66			174-175a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)3-methyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
67			219a (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)4-methoxyphenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
68			216-219a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol
69			213-216a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
70			186-189a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)5-methyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
71			205-207a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)4-chlor-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
72			197-200a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)5-chlor-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
73			190-197a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)-3-methoxyphenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
74			211-212a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)-5-brom-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
75			173-175a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-tert-butyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
76			217-220a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
77			157a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-norbornen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol
78			170a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2-norbornyl)-1,2,4-oxadiazol

5

10

15

20

25

30

35

40

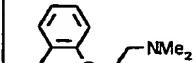
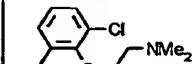
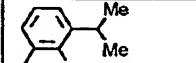
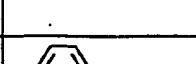
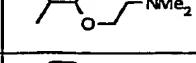
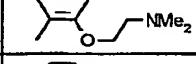
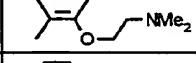
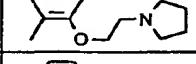
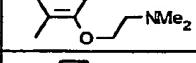
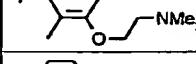
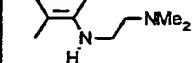
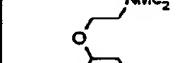
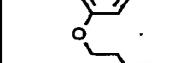
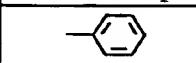
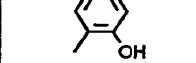
45

50

55

60

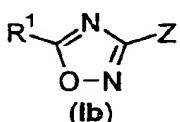
65

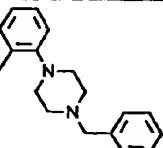
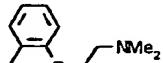
79			247a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(1-adamantyl)-1,2,4-oxadiazol
80			188-189a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)3-chlor-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
81			218-220a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)3-isopropyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
82			259-262a (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-[4-(ethyl-1-hydroxyimino)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol
83			180-182a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(2,4-dimethoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
84			105-116a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-cyclopentyl-1,2,4-oxadiazol
85			175-178a	5-[2-(2-N-pyrrolidino-ethoxy)-phenyl]-3-(2-fluor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
86			188a	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(3-N,N-dimethylamino-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
87			111-113b	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)6-fluor-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
88			204-205a	5-[2-N-[2-(N',N'-Dimethylamino)-ethyl]-aminophenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
89			220-223a (Zers.)	5-[2,6-bis(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
90			110-111	3,5-Diphenyl-1,2,4-oxadiazol
91			156-158	5-(2-Hydroxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
92			106-107	5-(2-Methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
93			199-200	5-(3-Hydroxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

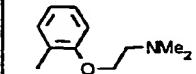
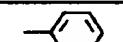
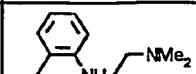
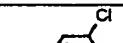
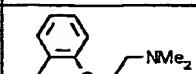
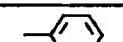
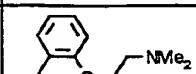
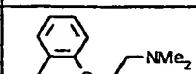
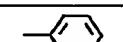
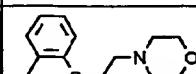
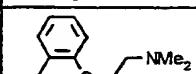
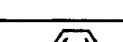
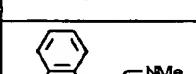
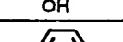
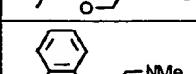
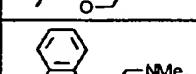
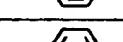
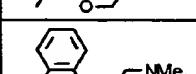
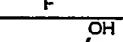
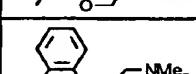
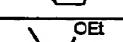
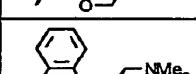
94			176 ^a	5-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
95			183-184 ^a	5-(4-N,N-Dimethylamino-butyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
96			235-236 ^a	5-(N,N-Dimethylamino-methyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
97			163-164 ^a	5-(3-N,N-Dimethylamino-propyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
98			155-156 ^a	5-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
99			154-157 ^a	5-(2-N-Methylamino-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
100			221 ^a (Zers.)	5-[2-(N,N-Dimethylamino-methyl)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
101			112-115 ^a (Zers.)	5-[2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy]-phenyl]methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
102			190 ^a (Zers.)	5-[2-N,N-Dimethylamino-ethyl-mercapto)-phenyl]methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

a) Hydrochlorid; b) Fumarat

Tabelle 2
Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ib)



Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
103			122-123	3-[2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol
104			197-198 ^a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(3-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol

5	105			189-191a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
10	106			194-195a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(phenyl)-1,2,4-oxadiazol
15	107			195-196a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(3-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
20	108			156-157a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(2-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
25	109			209-210a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(4-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
30	110			166-167a	3-[2-(2-N-Morpholino-ethoxy)-phenyl]-5-(3-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
35	111			189-190a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(2-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
40	112			167-168a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(2-hydroxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
45	113			217-218a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(4-fluor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
50	114			174-175a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(3-fluor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
55	115			196-197a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(2-fluor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
60	116			188-189a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(3-hydroxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
65	117			144-145a	3-[2-(2-N,N-Diethylamino-ethyl-oxy)-phenyl]-5-(2-methoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol

a) Hydrochlorid;

Überraschender Weise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Affinität zu den verschiedenen Rezeptortypen zeigen und eine neuroprotektive Wirkung aufweisen.

In vitro und in vivo Versuche haben gezeigt, daß die im Gehirn infolge von Hypoglykämie, Hypoxic, Anoxic und Ischämie auftretenden Zellschäden und Funktionsausfälle z. T. auf einer erhöhten synaptischen Aktivität beruhen. Neben Glutamat sind Histamin und Serotonin als Neurotransmitter von besonderer Bedeutung. Darüberhinaus werden die Konzentrationen von insbesondere Calcium und Natrium Ionen verändert.

Es ist bekannt, daß nach systemischer Applikation von Glutamat Neuronen im Gehirn von Mäusen zerstört werden (S.M. Rothman und T.W. Olney, Trends in Neurosciences 10 (1987) 299). Dieser Befund läßt unter anderem den Schluß zu, daß Glutamat eine Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielt (R.Schwarz und B. Meldrum, The Lancet 11(1985)140). Weiterhin sind Substanzen wie z. B. Quisqualinsäure, Kaininsäure, Ibotensäure, Glutaminsäure, N-Methyl-D-asparaginsäure (NMDA) und α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazol-propionsäure (AMPA) als exogene bzw. endogene Neurotoxine bekannt. Gehirnläsionen, die mit solchen Substanzen induziert werden können, sind vergleichbar mit jenen, welche mit Zusammenhang mit Epilepsie und anderen neurodegenerativen Erkrankungen – wie z. B. Morbus Huntington und Morbus Alzheimer – auftreten. Substanzen und Ionen, welche die Aktivität der Glutamat-Rezeptoren und des mit diesem Rezeptor verbundenen Ionenkanals hemmen wie z. B. kompetitive und nicht-kompetitive Antagonisten exzitatorischer Aminosäuren – schützen Gehirnzellen vor hypoxischen bzw. ischämischen Schäden. Diese Befunde zeigen, daß die Glutamat-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Vermittlung des ischämischen Schadens

DE 196 43 037 A 1

spielen.

Der Nachweis der Affinität zum AMPA Rezeptor wurde mittels Elektrophysiologie an neuronalen Zellen (Patch-Clamp-Methode) geführt (M. L. Mayer, L. Vyklicky and G. L. Westbrook, J. Physiol. 415 (1989) 329–350).

Die Testung erfolgte bei einer Testkonzentration von 100 μ M.

5

Tabelle 3

Hemmung des Kainat-induzierten Signals am AMPA-Rezeptor

Beispiel	AMPA Inh. [%]
18	98
14	97
31	97
7	97
2	96
10	96
11	96
21	96
19	94
20	93
34	93
24	91
17	90
25	87
30	87
1	86
9	85
16	86

Beispiel	AMPA Inh. [%]
45	85
4	84
51	81
66	81
15	80
39	79
40	77
3	71
62	65
42	64
41	62
44	59
56	54
54	51
37	37
65	28
28	23

Der Nachweis der Affinität zur "Na⁺ Kanal site 2"-Bindungsstelle wurde wie von G.B. Brown (J. Neurosci. 6 (1986) 2064) beschrieben geführt.

Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10 μ M. Die Hemmwerte sind in Tabelle 4 dargestellt.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 196 43 037 A 1

Tabelle 4

Hemmung am Na-Kanal ($[^3\text{H}]$ -B'TX)

	Beispiel	Na ⁺ -Kanal Inh. [%]
5	11	100
10	17	100
15	18	100
20	66	100
25	20	99
30	62	99
35	10	95
40	19	94
45	34	93
50	65	92
55	2	91
60	25	91
65	9	90
70	21	89
75	39	89
80	41	89
85	31	88
90	37	88

	Beispiel	Na ⁺ -Kanal Inh. [%]
5	7	87
10	1	86
15	15	85
20	45	85
25	30	84
30	16	83
35	28	82
40	14	80
45	42	79
50	3	79
55	24	79
60	4	78
65	44	74
70	40	72
75	56	70
80	51	62
85	54	54

Zellschädigungen durch Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie und Ischämie führen durch eine Mangelversorgung zu einem reduzierten Angebot von Energieträgern wie z. B. Glucose in Neuronen.

Effekte von Histamin Rezeptor Antagonisten auf Hypoxie- und Hypoglykämieinduzierte Schädigung von 2-Deoxyglukose-Aufnahme wurde an Ratten Hippocampus Slice-Präparationen untersucht (S. Shibata und S. Watanabe, *Neuroscience Letters* 151 (1993) 138). Zugabe von Histamin verschlimmert die Ischämie-induzierte Abnahme der 2-Deoxyglukose-Aufnahme. Es wurde gezeigt, daß Histamin H1 Rezeptor Antagonisten die ischämie-induzierte Reduktion der 2-Deoxyglukose-Aufnahme verbessert, während Histamin H2 Rezeptor Antagonisten hierauf keinen Effekt haben. Der protektive Effekt von Histamin H1 Rezeptor Antagonisten kann durch Histamin blockiert werden. Diese Untersuchung legt nahe, daß Histamin Rezeptoren eine wichtige Rolle in der Ischämie-induzierten Reduktion des Glucose-Metabolismus spielen.

Exzessive neuronale Aktivität kann in Kombination mit einem massiven Anstieg von Neurotransmittern zu einer neuronalen Degeneration in Tiermodellen mit transienter cerebraler Ischämie führen (H. Benveniste, H. Drejer, A. Schous-

DE 196 43 037 A 1

boe, N.H. Diemer, J. Neurochem. 43 (1984) 1369). Neuronale Aktivität kann durch Substanzen, die an Neurotransmitter Rezeptoren binden wie z. B. 5-Hydroxytryptamin inhibiert werden (R. Andrade, R.A. Nicoll, Soc. Neurosci. Abstr. 11 (1985) 297). Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß Administration von 5-Hydroxytryptamin Agonisten in Mäusen mit Okklusion der mittleren cerebralen Arterie zu einer Reduktion des Infarktvolumen führen (J.H.M. Prchn, C. Backhauß, C. Karkoutly, J. Nuglisch, B. Peruche, C. Rossberg, J. Kriegstein, Eur. J. Pharmacol. 203 (1991) 213).

Als Testsystem für den Nachweis der Affinität zu den folgenden Rezeptoren wurden Rezeptorbindungsstudien nach den folgenden Referenzen durchgeführt: Histamin H1 (S. Dini et al. Agents and Actions 33 (1991) 181); 5-Hydroxytryptamin 1A (M.D. Hall et al., J. Neurochem. 44 (1985) 1685); 5-Hydroxytryptamin 2A (J.E. Leyen et al., Mol Pharmacol. 21 (1982) 301); Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10 µM. Tabelle 5 faßt die Hemmwerte an obigen Rezeptoren zusammen:

Beispiel	H1 Inh.[%]
1	99
37	99
2	98
42	98
31	96
16	95
51	95
15	94
28	94
7	94
39	94

Beispiel	HT1a Inh.[%]
7	100
44	98
24	97
30	97
16	96
31	95
34	94
28	93
62	93
1	91
10	91

Beispiel	HT2a Inh.[%]
10	100
14	99
65	99
15	97
37	97
11	96
30	96
31	96
44	96
2	95
7	95

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 196 43 037 A 1

5	34	93
10	25	92
15	10	91
20	24	90
25	54	90
30	65	90
35	62	88
40	9	87
45	11	87
50	30	87
55	40	86
60	56	84
65	44	82
70	14	78
75	45	78
80	18	75
85	4	74
90	41	74
95	66	74
100	19	64
105	20	63
110	3	44
115	21	27
120	17	19

14	91
21	91
42	91
15	90
37	88
20	87
51	85
66	84
2	79
19	77
39	77
25	75
54	72
40	69
41	65
4	63
9	56
45	54
3	50
65	49
18	48
56	46
17	43
11	28

42	95
9	94
24	94
51	94
3	93
20	93
41	93
56	93
25	92
45	92
62	92
1	91
28	91
18	90
39	90
19	88
66	87
16	84
4	81
17	79
34	78
54	77
21	58
40	58

Nach H. Takahashi et al. (Stroke 26 (1995) 1676) sind Sigma Rezeptoren am Mechanismus von akuten Schädigungen nach transiente fokaler Ischämie involviert. Takahashi et al. konnten beispielweise bei der Untersuchung eines potenzen Liganden des Sigma Rezeptors im Modell der transienten fokalen Ischämie eine Reduktion des Infarktvolumens nachweisen.

Als Testsystem für den Nachweis der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zum Sigma Rezeptor wurden Rezeptorbindungsstudien nach E.W. Karbon, K. Naper, M.J. Pontecorvo, Eur. J. Pharmacol. 193 (1991) 21 durchgeführt.

DE 196 43 037 A 1

Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10 μ M. Die Hemmwerte sind in untenstehender Tabelle angegeben.

Tabelle 6

5

Beispiel	Sigma Inh. [%]
11	93
41	93
4	90
42	85
17	84
24	84
25	84
10	83
34	82
56	82
15	80
20	79
66	79
19	78
28	77
30	77
18	76
37	76

Beispiel	Sigma Inh. [%]
62	76
31	75
16	74
45	74
9	68
51	68
14	65
1	62
2	62
7	59
39	57
44	56
65	54
21	52
54	49
3	41
40	0

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Der Nachweis für die neuroprotektive Wirkung *in vivo* wurde in einem Schlaganfallmodell an der Ratte durchgeführt. Dabei wird eine permanente focale cerebrale Ischämie durch die operative Occlusion der Arteria cerebri media (MCAO) induziert (basierend auf A. Tamura, D.I. Graham, J. McCulloch und G.M. Teasdale, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1 (1981) 53–60).

Mit 5-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol (Beispiel 1) gelang es, das Läsionsvolumen deutlich und signifikant zu verkleinern.

Die oben beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß die Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel I bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese eingesetzt werden können. Hierunter fallen beispielsweise: Status epileptikus, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, amyotrope laterale Sklerose, Huntington's Disease, Morbus Alzheimer, Hypotonie, Herzinfarkt, Gehirn-Schlaganfall, perinatale Asphyxie, Psychose, Schizophrenie, Depression und Morbus Parkinson.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können allein oder in Kombination mit anderen erfundungsgemäßen

DE 196 43 037 A 1

Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, – insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion – Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,5 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d. h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbe-
5 reich zu erreichen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginäsure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

10 Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

15 Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z. B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netznüttel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylen-
20 oxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

25 Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z. B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalosalzen der Ethylen diamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilfslösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

30 Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinkapseln cinkapselt.

35 Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

40 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z. B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z. B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z. B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z. B. natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Tonerden, Talcum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z. B. hochdisperse Kiesel säure und Silikate), Zucker (z. B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z. B. Lignin, Sulfatlaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talcum, Stearinäsure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

45 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise parenteral – insbesondere auf dem Wege der Infusion – intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z. B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talcum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

50 Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden. Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1 500 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5–250 mg pro Stunde.

55 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über der Tag zu verteilen.

60 Ferner können die Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren Säurcadditionssalze auch mit andersartigen Wirkstoffen kombiniert werden.

65 Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

	A) Tabletten	pro Tablette
60	Wirkstoff	100 mg
	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
65	Magnesiumstearat	5 mg
		500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung

DE 196 43 037 A 1

wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B) Tabletten	pro Tablette	5
Wirkstoff	80 mg	
Milchzucker	55 mg	
Maisstärke	190 mg	
Mikrokristalline Cellulose	35 mg	
Polyvinylpyrrolidon	15 mg	10
Natrium-carboxymethylstärke	23 mg	
Magnesiumstearat	2 mg	
	400 mg	

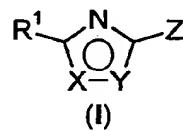
Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe. 15

C) Ampullenlösung	20
Wirkstoff	50 mg
Natriumchlorid	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff. 25

Patentansprüche

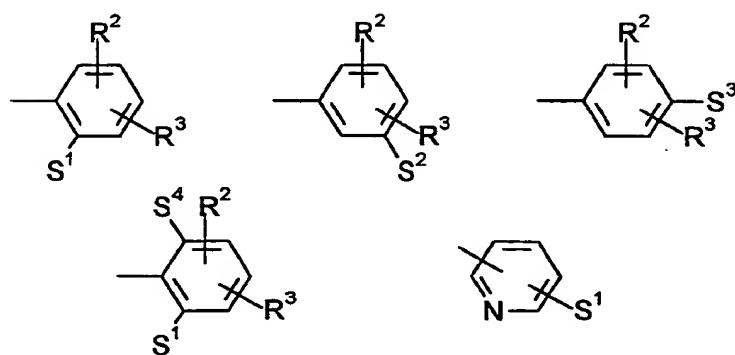
1. Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I)



35

worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,
Z ein Rest der Formel



40

45

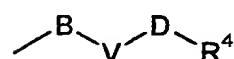
50

55

60

worin

S¹ ein Rest der Formel



65

worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₁₀-Alkylen-,

DE 196 43 037 A 1

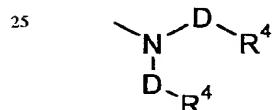
5 C_2-C_{10} -Alkenylen- oder C_2-C_{10} -Alkinylen-Brücke repräsentieren, die durch $-CN$, $-CHO$, $-COOR^7$,
 $-CONISO_2R^7$, $-CONR^5R^6$, $-CII=NOR^7$, $-COR^8$, $-CII(OR^7)R^8$, $-CII(OR^7)_2$, $-CII=CII-R^9$, $-NR^5R^6$, $-NHCOR^7$,
 $-NHCNR^5R^6$, $-NHCOOR^7$, $-OR^7$, $-OCOR^7$, $-OCOOR^7$, $-OCONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SO_2R^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_3H$,
 $-SO_2NR^5R^6$, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann,
 S^1 ein Rest der Formel



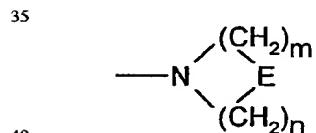
15 wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4
 S^1 ein Rest der Formel



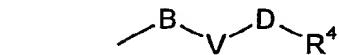
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^1 ein Rest der Formel



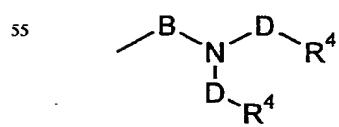
30 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder
 S^1 ein Rest der Formel



40 in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR^7 bedeutet (mit n , $m = 1, 2$ oder 3 und $n+m>2$), wobei der Rest gegebenen-
falls substituiert ist durch Halogen, $=O$, $-OR^7$, $-OCOR^7$ oder einen oder mehrere C_1-C_4 -Alkyl-, C_2-C_6 -Alkenyl-
oder C_2-C_6 -Alkinyl-Reste;
 S^2 ein Rest der Formel



wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^2 ein Rest der Formel

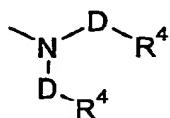


60 wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich
oder verschieden sind
 S^2 ein Rest der Formel



DE 196 43 037 A 1

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^2 ein Rest der Formel



5

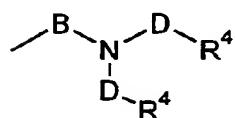
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 S^3 ein Rest der Formel



15

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^3 ein Rest der Formel

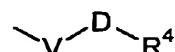
20



25

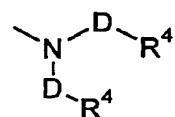
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind
 S^3 ein Rest der Formel

30



35

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^3 ein Rest der Formel



40

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 S^4 ein Rest der Formel

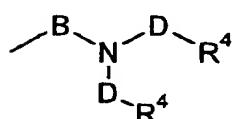
45



50

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^4 ein Rest der Formel

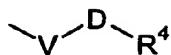
55



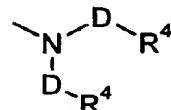
60

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind,
 S^4 ein Rest der Formel

65



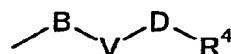
5 wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^4 ein Rest der Formel



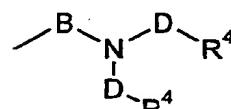
10 15 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder
 verschieden sind;

15 R^1 Wasserstoff, ein C_1 - C_{10} -Alkyl-, C_2 - C_{10} -Alkenyl- oder C_2 - C_{10} -Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach durch $-CN$, $-CHO$, $-COOR^7$, $-CONHSO_2R^7$, $-CONR^5R^6$, $-CH=NOR^7$, $-COR^8$, $-CH(OR^7)R^8$,
 $-CH(OR^7)_2$, $-CH=CH-R^9$, $-NR^5R^6$, $-NHCOR^7$, $-NHCNR^5R^6$, $-NHCOOR^7$, $=O$, $-OR^7$, $-OCOR^7$, $-OCOOR^7$,
 $-OCONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SO_2R^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^5R^6$, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substi-
 tuiert ist,

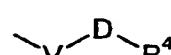
20 R^1 Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkenenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen ein-, zwei- oder dreifach
 durch einen oder mehrere der Reste Halogen, $-C_1$ - C_4 -Alkyl, $-CF_3$, $-CHO$, $-COOR^7$, $-CONR^5R^6$, $-CONHSO_2R^7$,
 $-CR^7=NOR^7$, $-COR^8$, $-CH(OH)R^8$, $-CH(OR^7)_2$, $-CH=CH-R^9$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$, $-C_1$ - C_4 -Alkyl- NR^5R^6 , $-NHCOR^7$,
 $-NHCOOR^7$, $-NHCNR^5R^6$, $-NH-SO_2-R^7$, $-OR^7$, $-OCOR^7$, $OCONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_3H$,
 $-SO_2NR^5R^6$ oder durch einen Rest der Formel



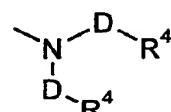
30 wobei B, V oder D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 substituiert ist,
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel



35 40 substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden
 Reste R^4 gleich oder verschieden sind,
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel



45 50 substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel



55 60 substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste
 R^4 gleich oder verschieden sind

60 R^1 Phenyl- C_1 - C_6 -alkyl-, bevorzugt Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl-, Phenyl- C_2 - C_6 -alkenyl- oder Phenyl- C_2 - C_6 -alkinyl-, wo-
 bei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkenenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert
 ist durch einen oder mehrere, bevorzugt einen der Reste, Halogen, $-C_1$ - C_4 -Alkyl, $-CF_3$, $-CHO$, $-COOR^7$,
 $-CONR^5R^6$, $-CONHSO_2R^7$, $-CR^7=NOR^7$, $-COR^8$, $-CH(OH)R^8$, $-CH(OR^7)_2$, $-CH=CH-R^9$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$,
 $-C_1$ - C_4 -Alkyl- NR^5R^6 , $-NHCOR^7$, $-NHCOOR^7$, $-NHCNR^5R^6$, $-NH-SO_2-R^7$, $-OR^7$, $-OCOR^7$, $-OCONR^5R^6$,
 $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_3H$ oder $-SO_2NR^5R^6$,

65 R^1 C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_2 - C_6 -alkenyl-, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_2 - C_6 -alkinyl-, wobei

DE 196 43 037 A 1

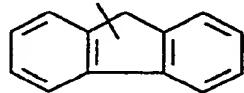
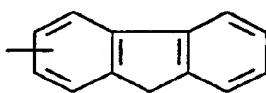
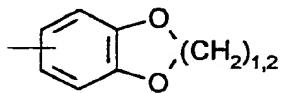
der Cycloalkylrest gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere – bevorzugt einen – der Reste -CN, -C₁JO, -COOR⁷, -CONISO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan,

R¹ einen Rest der Formel M-, M-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₂-C₆-Alkenyl-, M-CONH-C₂-C₆-Alkinyl-, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkyl, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkenyl, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkinyl, M-C₂-C₆-Alkenylen- oder M-C₂-C₆-Alkinylen-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclo- 5
clus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, C₁-C₄-Alkyl-, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,

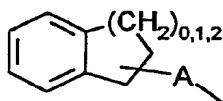
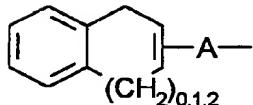
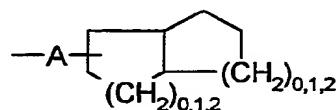
R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist, 10
15

R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Di- 20
cycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopentylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

R¹ ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



R¹ ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



wobei A eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist, 45

R¹ ein [3,3,0]-Bicyclooctan, bevorzugt ein [3,3,0]-Bicyclooctan-2-yl;

R² und R³ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Mercapto, NR⁵R⁶, Halogen, Nitro, CF₃, -OR⁷, -SR⁷, COOR⁷, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂II, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist oder 50

R² und R³ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenyoxy,

R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel 55



wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach – bevorzugt mehrfach – ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl substituiert ist; 65

R⁴ Hydroxy, Halogen, Nitro, CF₃, CN, Mercapto, C₁-C₆-Alkylmercaptop, C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, Aryl-C₂-C₆-alkylenyl oder Aryl-C₂-C₆-alkinyl, wobei der aromatische Ring ein-

DE 196 43 037 A 1

oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷, -COR⁸, -CII(OID)R⁸, -CII(OR⁷)₂, -CII=CII-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NIICOR⁷, -NIICOO⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert ist,

5 R⁴ Aryl-C₁-C₆-alkyloxy, bevorzugt Benzyloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert ist,

10 R⁴ C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenyloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

15 R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,

20 R⁴ ein C₁-C₁₀-Alkyloxy-, C₂-C₁₀-Alkenyloxy- oder C₂-C₁₀-Alkinyloxy-Rest, der gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OOCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

25 R⁴ C₃-C₈-Cycloalkyloxy, bevorzugt Cyclopentyloxy oder Cyclohexyloxy, welches gegebenenfalls durch =O, -OR⁷ oder OCOR⁷ substituiert ist,

R⁴ ein Amin der Formel NR⁵R⁶

30 R⁵ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, bevorzugt C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl-, bevorzugt C₂-C₆-Alkenyl, oder C₂-C₁₀-Alkinyl-, bevorzugt C₁-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, C₁ bis C₈ bevorzugt C₁ bis C₄-Alkoxy substituiert sein kann,

35 R⁵ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert ist;

40 R⁶ Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit bis zu 10, bevorzugt 1-4 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, C₁ bis C₈, bevorzugt C₁ bis C₄-Alkoxy substituiert sein kann,

45 R⁶ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert ist, oder R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann

-(CH₂)_n-Phenyl, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_nNH-C₁-C₄-Alkyl, -(CH₂)_n-N(C₁-C₈-Alkyl)₂, -(CH₂)_n-NHCOOR⁷ (n = 1, 2, 3, 4), Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₂R⁷, =O oder ein Ketal - bevorzugt -O-CH₂-CH₂-O-;

50 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Chlor, Brom oder OCH₃;

R⁸ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₆-Cycloalkyl;

R⁹ -COOR⁷, -CH₂OR⁷, -CONR⁵R⁶, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

2. Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I) worin

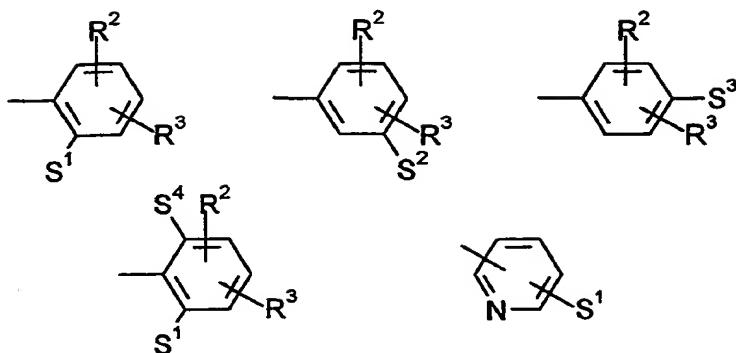
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

Z ein Rest der Formel

55

60

65

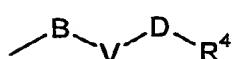


5

10

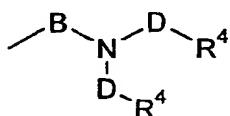
15

worin
S¹ ein Rest der Formel



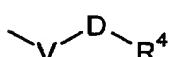
20

worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁–C₄-Alkylen-, C₂–C₄-Alkenylen- oder C₂–C₄-Alkynylen-Brücke repräsentieren, die durch -OR⁷, -NR⁵R⁶ oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, 25 S¹ ein Rest der Formel



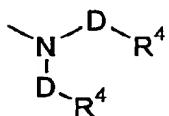
30

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind, 35 S¹ ein Rest der Formel



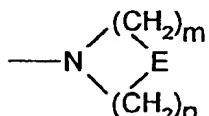
40

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S¹ ein Rest der Formel 45



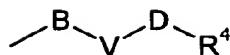
50

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind, 55 S¹ ein Rest der Formel

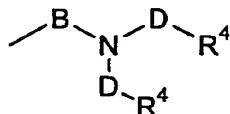


60

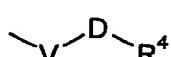
in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ darstellt (mit n, m = 1, 2 oder 3 und n+m>2) und der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, =O, -OR⁷ oder einen oder mehrere C₁–C₄-Alkylen-Reste; 65 S² ein Rest der Formel



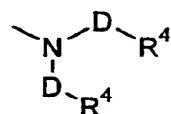
wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^2 ein Rest der Formel



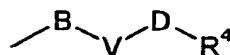
15 wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind
 S^2 ein Rest der Formel



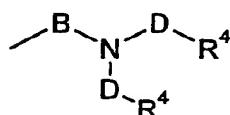
25 wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^2 ein Rest der Formel



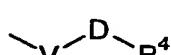
35 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;
 S^3 ein Rest der Formel



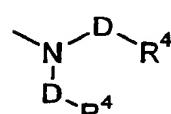
45 wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^3 ein Rest der Formel



55 wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind,
 S^3 ein Rest der Formel

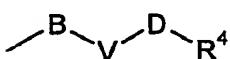


65 wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S^3 ein Rest der Formel



DE 196 43 037 A 1

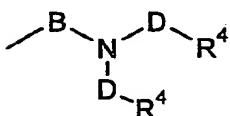
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;
S⁴ ein Rest der Formel



5

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S⁴ ein Rest der Formel

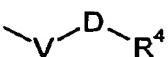
10



15

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind
S⁴ ein Rest der Formel

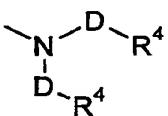
20



25

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S⁴ ein Rest der Formel

30



35

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;
R¹ Wasserstoff, ein C₁-C₄-Alkyl-, bevorzugt Methyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch -OR⁷, -NR⁵R⁶, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -COOR⁷ substituiert ist,
R¹ Phenyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷, -NR⁵R⁶, -NO₂, -OR⁷ oder durch einen Rest der Formel

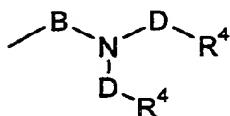
40



45

wobei B, V und D die oben angegebene Bedeutung aufweisen substituiert ist,
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

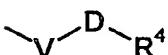
50



55

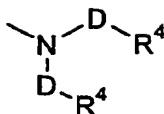
substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

60



65

substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind

10 R¹ Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, bevorzugt Benzyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₄-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷,

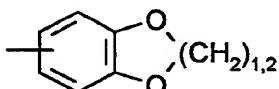
R¹ einen Rest der Formel M-, M-C₁-C₄-Alkyl-, M-C₂-C₄-Alkenyl- oder M-C₂-C₄-Alkinyl-, wobei M ein C- oder

N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocycus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -OR⁷, -NR⁵R⁶, oder =O substituiert sein kann, R¹C₃-C₇-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl oder Cyclopentyl, das gegebenenfalls durch =O oder -OR⁷ substituiert ist, wobei der Cycloalkyl-Rest gegebenenfalls über eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke verknüpft sein kann,

15 R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Di-

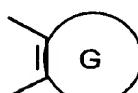
cycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopentylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

20 R¹ ein gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Methoxy substituierter Rest der Formel



R² und R³ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Hydroxy, Amino, bevorzugt NR⁵R⁶, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, bevorzugt Methoxy, C₁-C₄-Alkyl,

30 R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel



wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach – bevorzugt mehrfach – ungesättigten 5 oder 6-gliedrigen Ring darstellt, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann;

40 R⁴ OR⁷, CN oder NR⁵R⁶;

R⁵ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

R⁶ Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert ist;

45 R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann

50 R⁶ Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert ist, oder

R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocycus durch Benzyl oder durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann;

55 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Methoxy oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom;

R⁸ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, Phenyl, Benzyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl;

56 R⁹ -COOR⁷, -CH₂OR⁷, -CONR⁵R⁶, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl, bedeuten,

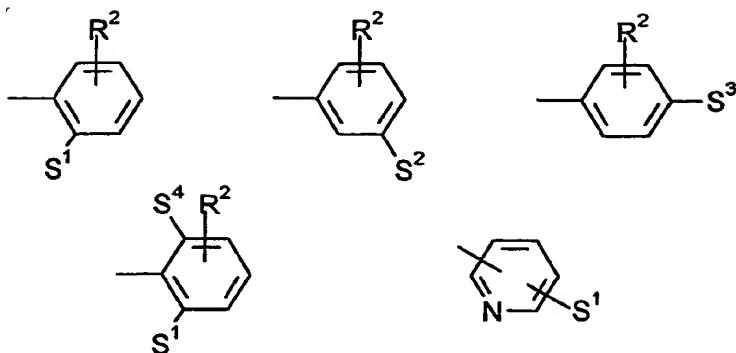
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

60 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) worin

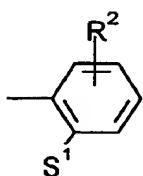
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind, Z ein Rest der Formel

65

DE 196 43 037 A 1



bevorzugt



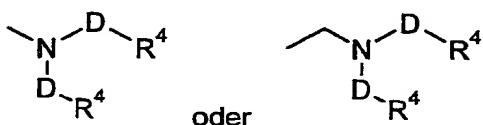
worin
S¹ ein Rest der Formel

30



mit der Maßgabe, daß V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ ist und D eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke repräsentiert,
S¹ ein Rest der Formel

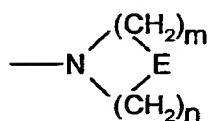
35



40

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder
verschieden sind,
S¹ ein Rest der Formel

45



50

in dem E Sauerstoff oder NR⁷ darstellt (mit n, m = 1 oder 2 und n+m>2);
S² ein Rest der Formel

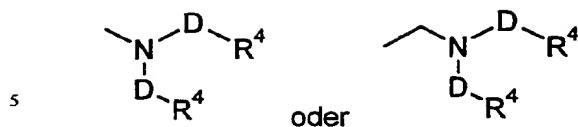
55



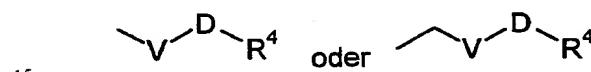
60

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
S² ein Rest der Formel

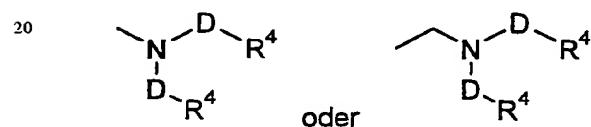
65



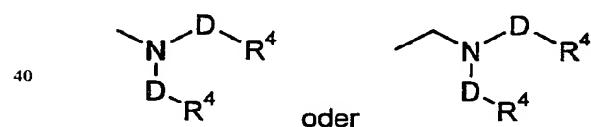
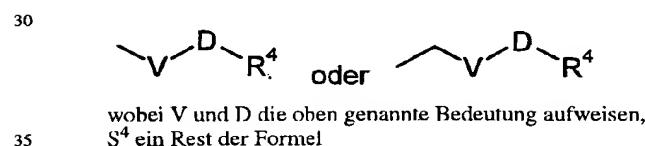
10 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder
 verschiedene sind;
 S³ ein Rest der Formel



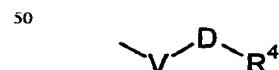
20 wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 S³ ein Rest der Formel



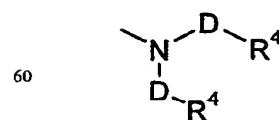
30 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder
 verschiedene sind;
 S⁴ ein Rest der Formel



45 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder
 verschiedene sind;
 R¹ Methyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor,
 Chlor oder Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,
 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



55 substituiert ist, mit der Maßgabe, daß V Sauerstoff oder NR⁷ ist und D eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke repräsentiert,
 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

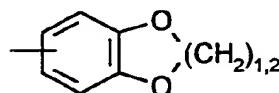


65 substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste
 R⁴ gleich oder verschieden sind,
 R¹ ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe
 Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Benzyl, Methyl, Fluor,
 Chlor, Brom oder Hydroxy substituiert sein kann,

DE 196 43 037 A 1

R¹ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch =O oder -OR⁷ substituiert sind,
 R¹ Norbornan, Norbornen, Dicyclopropylmethyl, Adamantan oder Noradamantan, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind,
 R¹ ein Rest der Formel

5



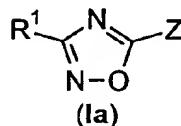
10

R¹ -CII=CII-Phenyl, wobei der Phenylring durch Methoxy oder Hydroxy substituiert sein kann;
 R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;
 R⁴ CN oder NR⁵R⁶;
 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl; oder
 R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatomeinen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus ein oder mehrfach durch Methyl substituiert sein kann;
 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Fluor, Chlor, Brom oder OCH₃,
 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Geomische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

20

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

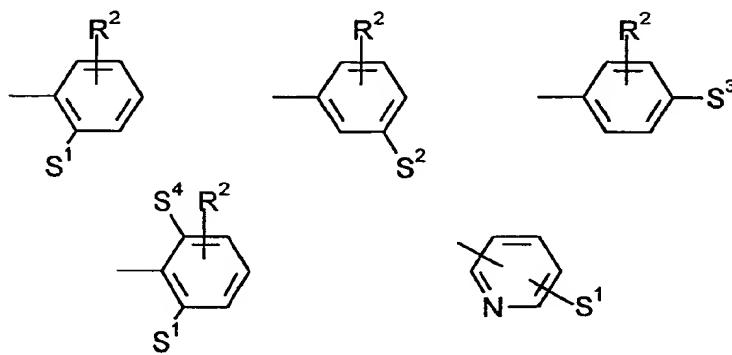
25



30

worin
 Z ein Rest der Formel

35



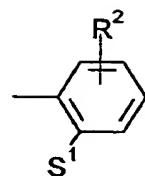
40

45

50

bevorzugt

55



60

worin

S¹ ein Rest der Formel
 (CH₂)_{0,1} V (CH₂)_{2,3} R⁴

65

wobei V entweder Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ repräsentiert,
 S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S² ein Rest der Formel

-(CII₂)_{0,1}-O-(CII₂)_{2,3}-R⁴

S³ ein Rest der Formel

-(CH₂)-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

S³ ein Rest der Formel

O (CH₂)₂ R⁴

S⁴ ein Rest der Formel

-(CH₂)_{0,1}-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

10 R¹ Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

-O-(CH₂)_{2,3}-R⁴

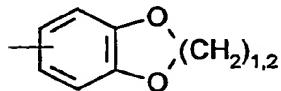
substituiert ist,

15 R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

R¹ Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

R¹ ein Rest der Formel

20



25

R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

R⁴ CN oder NR⁵R⁶,

30 R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpipcrazin-1-yl oder 4-Benzyl-pipcrazin-1-yl;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

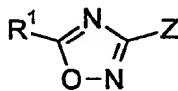
R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten,

35 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

40



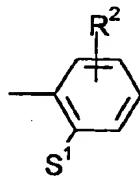
45

(Ib)

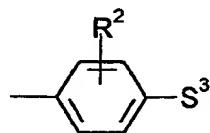
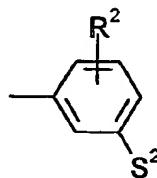
worin

Z ein Rest der Formel

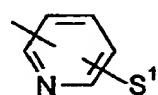
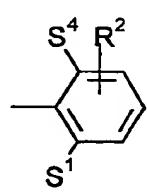
50



55

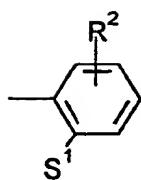


60



65

bevorzugt



5

worin

 S^1 ein Rest der Formel

10

 $-(ClI_2)_{0,1}-V-(ClI_2)_{2,3}-R^4$ wobei V entweder Sauerstoff oder NR⁷ repräsentiert, S^1 Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

15

 S^2 ein Rest der Formel $-(CH_2)-(O-(CH_2)_{2,3}-R^4$ S^3 ein Rest der Formel $-(CH_2)_{0,1}-O-CH_2)_{2,3}-R^4$ S^3 ein Rest der Formel $-O-(CH_2)_2-R^4$

20

 S^4 ein Rest der Formel $-(CH_2)_{0,1}-O-(CH_2)_{2,3}-R^4$ R^1 Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

25

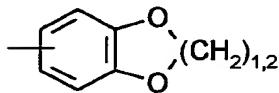
 R^1 Phenyl, das durch einen Rest der Formel $-O-(CH_2)_{2,3}-R^4$

30

substituiert ist,

 R^1 Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können, R^1 Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan, R^1 ein Rest der Formel

35



40

 R^1 -CII=CII-Phenyl, wobei der Phenylring durch II Hydroxy substituiert sein kann; R^2 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy; R^4 CN oder NR⁵R⁶,

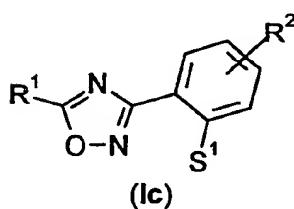
45

 R^4 N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl; R^5 Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl; R^6 Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl; R^7 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert. -Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

50

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)

55



60

worin

65

 S^1 ein Rest der Formel

$-(CH_2)_{0,1}-V-(CH_2)_{2,3}-R^4$

wobei V entweder Sauerstoff oder NR⁷ repräsentiert,

S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

R¹ Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

$-O-(CH_2)_{2,3}-R^4$

10

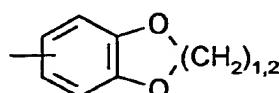
substituiert ist,

R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

R¹ Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

15

R¹ ein Rest der Formel



R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

25

R⁴ CN oder NR⁵R⁶,

R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

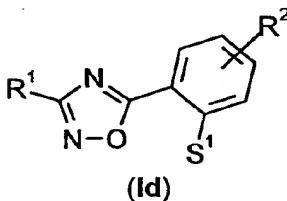
R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

30

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)

35



45

worin

S¹ ein Rest der Formel

$-(CH_2)_{0,1}-V-(CH_2)_{2,3}-R^4$

50

wobei V entweder Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ repräsentiert,

S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

R¹ Methyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

$-O-(CH_2)_{2,3}-R^4$

60

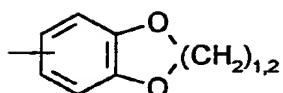
substituiert ist,

R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

R¹ Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

65

R¹ ein Rest der Formel



5

R¹-CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;
 R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;
 R⁴ CN oder NR⁵R⁶,
 R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methylpiperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;
 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;
 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

10

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten
 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie
 gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15

8. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 7 als Arzneimittel.

20

9. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 7 als Arzneimittel mit neuro-
 protektiver Wirkung.

10. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bis 7 zur Herstellung eines Arz-
 neimittels zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese.

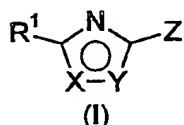
25

11. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen
 Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze in Kombina-
 tion mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

25

12. Verfahren zur Herstellung von Oxadiazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I),

30

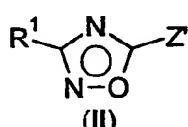


35

worin

a) X Stickstoff und Y Sauerstoff bedeuten und R¹ und Z die in den Ansprüchen 1 bis 7 genannte Bedeutung
 aufweisen,
 dadurch gekennzeichnet, daß ein Oxadiazol-Derivat der allgemeinen Formel (II)

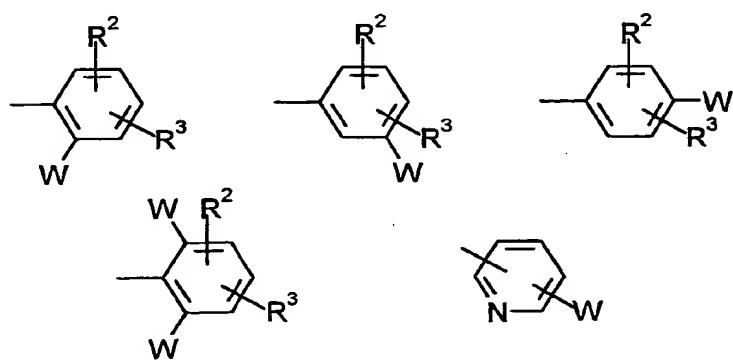
40



45

worin R¹ die in den Ansprüchen 1 bis 7 genannte Bedeutung hat und Z' einen Rest der Formel

50



55

60

65

darstellt,

W eine nukleophile Gruppe der Formel VII oder B-VII repräsentiert wobei
 V, B, R² und R³ die in den Ansprüchen 1 bis 7 genannte Bedeutung aufweisen,

DE 196 43 037 A 1

unter basischen Reaktionsbedingungen mit Elektrophilen der allgemeinen Formel

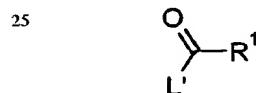
L-D-R⁴

5 wobei L eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl oder auch p-Toluolsulfonyl darstellt und D und R⁴ eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 genannten Bedeutungen aufweisen, umgesetzt wird.

10 b) X Sauerstoff und Y Stickstoff bedeuten und R¹ und Z die in den Ansprüchen 1 bis 7 genannte Bedeutung aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß ein aromatisches Hydroxylamin der allgemeinen Formel (III)

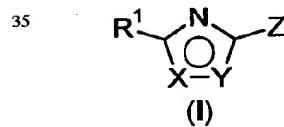


20 wobei Z die in den Ansprüchen 1 bis 7 dargestellte Bedeutung aufweist, mit Carbonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel

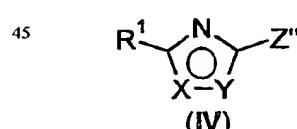


30 wobei L' beispielsweise Chlor, Brom oder Alkyloxy bedeutet und R¹ die zuvor genannte Bedeutung aufweist, umgesetzt wird.

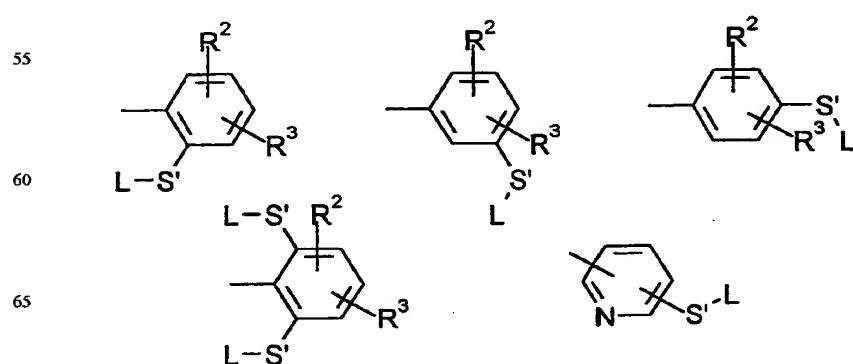
13. Verfahren zur Herstellung von Oxadiazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I),



40 worin R¹ und Z die in den Ansprüchen 1 bis 7 genannten Bedeutung aufweisen, dadurch gekennzeichnet, daß ein Oxadiazol-Derivat der allgemeinen Formel (IV)



50 worin Z'' einen Rest der Formel



DE 196 43 037 A 1

darstellt, wobei S' einen Rest der Formel

-B-V-D- oder -V-D-

repräsentiert, L eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl, Trifluormethansulfonyl oder p-Toluolmethansulfonyl bedeutet und B, V, D, R¹, R² und R³ die in den Ansprüchen 1 bis 7 genannte Bedeutung aufweisen,
mit einem Nukleophil der Formel

H-R⁵

wobei R⁵ die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebene Bedeutung aufweist,
umgesetzt wird.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -